TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr MAURICE LOEPER

PARIS

MASSON ET Cie, EDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1925

TITRES

TITRES HOSPITALIERS

Externe lauréat des Hôpitaux, 1896.
Interne lauréat des Hôpitaux, 1898.
Médaille d'or Médecine, 1902.
Médecin des Hôpitaux, 1909.
Chef de service à l'Hôpital Tenon, 1919.

TITRES SCIENTIFIQUES

Moniteur aux Travaux d'Anatomie pathologique, 1899.
Docteur en Médecine, Médaille d'argent, 1903.
Chef de Laboratoire à la Faculté, 1903.
Chef de Clinique à la Faculté, 1904.
Professeur Agrégé à la Faculté, 1907.
Membre de la Société de Thérapeutique, 1912.
Prix Daudet. — Prix Potain, Académie de Médecine, 1918.
Membre de la Société de Biologie, 1919.
Membre de la Société française pour l'Etude du Cancer, 1920.
Membre de la Société française d'Histoire de la Médecine, 1921.
Membre de la Société de Chimie Biologique, 1925.

ENSEIGNEMENT

Conférences faites au Laboratoire d'Anatomie pathologique comme Moniteur, 1899-1906.
Conférences faites à la Clinique médicale de l'Hôpital Beaujon, 1902-1904, 1907-1908.
Conférences faites à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, 1905-1906.

Conférences de Pathologie interne à la Faculté, 1909.
Conférences à l'Hôpital Boucicaut, 1912-1914.
Conférences à l'Hôpital Tenon, 1919-1924.
Chargé de Cours de Pathologie générale à la Faculté, 1920.

TRAVAUX PERSONNELS

Mécanisme régulateur de la composition du sang. *Th. de Paris*, 1905.

La Médication surrénale, avec M. Oppenheim. Baillière, 1904.

Nouveaux procédés d'exploration. Leçons du Pr Achard recueillies par Sainton et Loeper. 1re édition, 1902; 2e édition, 1904. Masson, éditeur.

L'Œdème, avec M. Laubry, *in Manuel des maladies de l'appareil circulatoire*, de Dehove, Achard, Castaigne. Masson, éditeur.

Capsules surrénales, avec M. Oppenheim, *in Manuel des maladies des reins et des capsules surrénales*, de Dehove, Achard, Castaigne. Masson, éditeur.

Clinique et Laboratoire. Leçons faites à la Clinique de l'Hôtel-Dieu, 1905, avec Griffon, Nattan-Larrier et Crouzon. Masson, éditeur.

Les maladies de l'Intestin, avec MM. Esmonet et Simon, *in Manuel des maladies de l'appareil digestif*, de Debove, Achard, Castaigne. Masson, éditeur.

Précis d'anatomie pathologique, avec M. Achard. 1re édition, 1907; 2e édition, 1916; 3e édition, 1922. Baillière, éditeur.

Précis des maladies de l'appareil respiratoire, avec M. Paisseau. 1re édition, 1912; 2e édition, 1920. Baillière, éditeur.

L'oxalémie et l'oxalurie. *Rapport au Congrès français de Médecine.* Paris, 1912.

Études sur la Pathologie du soldat *Secteur médical de Troyes*, 1918.

Leçons de Pathologie digestive. 1re série, 1912;
2e série, 1913;
3e série, 1914;
4e série, 1919;
5e série, 1922;
6e série, 1925 (*sous presse*).

Histoire de la sécrétion gastrique. Masson, éditeur, 1924.

La leucopédèse gastrique. Étude de physiologie et de pathologie, avec M. Marchal (*sous presse*).

SUJETS DE THÈSES

De la diazoréaction d'Erlich dane les maladies de l'appareil respiratoire. L. Gebhart *Thèse de Paris*, 1900-1901.

Orchite typhique G. Chollet, *Thèse de Paris*, 1900-1901.

Étude clinique et diagnostique des érythèmes ecarlatiniformees et de ls scarlatine vraie, apparaissant au cours de la dipbtérie. Valeur diagnostique de la diazoréaction et de l'examen du sang. F. Lobligeois, *Thèse de Paris*, 1901-1902.

Contribution à l'étude du traitement du tétanos. Étude comparée des différente modee d'introduction dans l'organieme de l'antitoxine tétanique. L. Lemonnier, *Thèse de Paris*, 1901-1902.

La dégénérescence amyloïde du rein et la perméabilité au bleu de méthylène. G. Jullien, *Thèse de Paris*, 1901-1902.

La fonction antitoxique dee capsules surrénalee. Étude expérimentale, anatomique et clinique de la glande surrénale dans les affectione et intoxicatione aiguës. R. Oppenheim, *Thèse de Paris*, 1901-1902.

Contribution à l'étude de la composition chimique et de la concentration moléculaire du liquide céphalorachidien. M. Dircksen, *Thèse de Paris*, 1902.

Contribution à l'étude du testicule dans quelquee affections. Orcbites expérimentales. Ch. Esmonet, *Thèse de Paris*, 1905.

Contrihution à l'étude des écbanges osmotiquee entre les humeurs intraoculaires et le plasma eanguin. A. Cantonnet, *Thèse de Paris*, 1904-1905.

Contribution à l'étude des hémorragies enrrénalee. F. Neboux, *Thèse de Paris*, 1904-1905.

L'acide urique. Sa formation et sa deetruction dans les organes. M. Legros, *Thèse de Paris*, 1909-1910.

Pointe douloureux ahdominaux et les diagnostics qu'ils comportent. Mlle M. Weill, *Thèse de Paris*, 1910-1911.

Lee artérites intestinales. Etude clinique, anatomopathologique et expérimentale. L. Lagane, *Thèse de Paris*, 1911-1912.

Etude clinique dee criees entéralgiques du tabes. A. Moisan, *Thèse de Paris*, 1911-1912.

La mort rapide dans le cancer du foie. Van Houte, *Thèse de Paris*, 1912.

Etude sur la lithiase oxalique de l'intestin. Epstein, *Thèse de Paris*, 1914-1915.

Le syndrome médio-cubital traumatique. Giraud, *Thèse de Montpellier*. 1921.

La diffusion de la pepsine dans l'organisme. M. Debray, *Thèse de Paris*, 1922.

L'ail. Pouillart, *Thèse de Paris*, 1922.

L'appréciation radiologique de l'activité sécrétoire de l'estomac et du pancréas par le temps de rupture des capsules opaques. R. Leforestier, *Thèse de Paris*, 1923.

La réaction myotonique du trapèze dans la tuberculose pulmonaire. Liesse, *Thèse de Paris*, 1923.

La leucopédèse gastrique. G. Marchal, *Thèse de Paris*, 1925.

Les gastronévrites de l'ulcus. Bonnemaison, *Thèse de Paris*, 1925.

Forme asphyxiante aiguë de la carcinose secondaire du poumon. Boccard, *Thèse de Paris*, 1925.

INTRODUCTION

J'ai donné, dans cet exposé, la substance des divers travaux et recherches que j'ai pu entreprendre depuis 25 ans. Je l'ai tout naturellement divisé en trois parties : expérimentale, clinique et thérapeutique qui se complètent ou se pénètrent et entre lesquelles certaines idées dominantes établissent un lien commun.

La médecine actuelle doit être, à la fois, clinique et expérimentale. Le travail n'y peut être fécond que par l'association de ces deux tendances plus encore que par la collaboration de deux individus.

Réaliser chez l'animal la maladie humaine ; étudier les voies d'accès d'un virus, isoler d'une symptomatologie confuse le signe marquant qui l'affirme ; préciser les conditions dans lesquelles il apparaît, les modifications chimiques ou les lésions qui l'expliquent, aller en un mot avec le même esprit d'analyse et de synthèse, de l'homme à l'animal et de l'animal à l'homme, tels sont les objectifs du médecin.

Pour les atteindre, il mettait jadis à profit l'anatomie pathologique et la bactériologie ; hier il plaçait ses espoirs en la chimie ; aujourd'hui, il entrevoit les merveilleux horizons de la chimie physique.

Je m'en voudrais de ne point placer aux premières pages de cet exposé le nom de ceux qui m'ont prouvé ces vérités et tracé la voie où je devais m'engager : ceux de Brault et de Dominici qui m'ont enseigné l'anatomie pathologique ; celui de Meillère qui a guidé mes études de chimie, de Debove et de Dieulafoy qui m'ont fait apprécier l'art des synthèses cliniques ; celui d'Achard enfin qui m'a donné le bel exemple de la rigueur expérimentale et de l'observation consciencieuse des faits.

Avant d'entrer dans le détail de cet exposé, je vais en donner une vue générale et un résumé succinct.

I. — PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

1° Mécanisme régulateur de la composition du sang (p. 9).

La composition du sang reste remarquablement fixe à l'état normal. Pour donner la preuve de cette stabilité, j'ai étudié comparativement, avec M. Achard, l'**équilibre physique**, **chimique et cellulaire** et les actes *régulateurs* qui le maintiennent. J'ai vu que les *spoliations* du sang comme la *pléthore* expérimentale s'effacent assez rapidement; que le sang puise dans les tissus les éléments de sa réparation comme il y répartit les substances qui l'encombrent. A la suite d'injections de cristalloïdes de tension osmotique élevée, le phénomène capital de régulation est la **dilution** du sang qui aboutit à la **polyurie**. La dilution intervient encore et surtout après la *ligature expérimentale* du pédicule rénal. Elle n'est pas seulement sanguine mais interstitielle. Ainsi la rétention des molécules salines et la dilution qui en résulte sont une cause importante d'**œdème**.

La polyurie apparaît à la *période critique* des divers états morbides quand les tissus chassent dans le sang et de là vers le rein les produits accumulés pendant la maladie.

L'équilibre **réno-lymphatique** est donc à l'état normal comme à l'état pathologique le facteur principal du mécanisme régulateur de la composition du sang.

2° Études biologiques sur les cancers (p. 34).

Les tumeurs cancéreuses consomment des matériaux et éliminent des déchets. Ce sont des tissus instables et en voie constante de désintégration. Les cancers versent dans le sang des **albumines** et des **lipoïdes**. *L'albuminose paradoxale* que j'ai décrite est un des caractères du sang des cancéreux. Pour l'atténuer le sang met en œuvre un ferment *éreptique* qui transforme les substances protéiques en divers corps azotés secondaires et en *acides aminés*. L'érepsine existe aussi dans le parenchyme de la tumeur elle-même. Les produits protéiques et azotés encombrent le sang cancéreux et jouent un rôle dans la *cachexie*. Parmi les lipoïdes, j'ai distingué et dosé la cholestérine et les lipoïdes totaux. Il faut opposer la diminution habituelle de la cholestérine à l'augmentation des lipoïdes non cholestériniques. L'anémie des cancéreux est due à un *complexe lipoprotéique* qui n'est plus neutralisé par la cholestérine.

J'ai porté mon attention sur les réactions cellulaires de l'organisme dans

les cancers, particulièrement sur la *lymphocytose* locale que j'ai indiquée dès 1901. Cette lymphocytose est abondante, mais n'a, quoi qu'on en dise, rien de spécifique.

Le terrain cancéreux peut être préparé par certaines modifications organiques ou glandulaires. Le rôle du **testicule** dans le cancer expérimental, sarcome, épithélioma et cancer du goudron, m'a paru intéressant. J'ai vu que la castration modifiait l'*évolution de la greffe* épithéliale chez la souris et qu'elle réduisait aussi le taux du *potassium* des tissus du castré et de sa tumeur.

3° Glycogénie et adipogénie (p. 38).

La grande loi que j'ai contribué à établir avec M. Brault, à savoir que la **glycogenèse** est une *fonction générale* de toutes les cellules en activité, se vérifie dans les tissus de l'*embryon*, dans le *placenta*, dans les *parasites* à développement rapide, tænia, ascaris, strongles, dans les *plexus choroïdes* du cerveau, dans les organes cytogéniques comme *le testicule* et l'ovaire, et dans les *tumeurs*.

La **graisse** peut, dans un même tissu ou dans une même cellule, alterner avec le glycogène. Elle existe à l'état normal dans beaucoup d'organes : *testicule*, *thyroïde*, *surrénales*, *hypophyse*, *plexus choroïdes* où j'ai décrit des corps mûriformes. Elle existe parfois dans les tumeurs. Elle est souvent comme le glycogène un indice d'activité.

4° Les surrénales (p. 60).

Mes recherches sur les surrénales dans les infections et intoxications expérimentales m'ont permis d'isoler le groupe des **surrénalites** et d'en décrire les lésions anatomiques. J'ai pu déterminer plusieurs types de surrénalites aiguës, dégénératives, diapédétiques, hémorragiques avec des toxines et des microbes variés. Grâce à l'injection directe dans les glandes des poisons du bacille tuberculeux j'ai réalisé la *surrénalite fibreuse* ou caséeuse avec tous les symptômes d'**insuffisance surrénale chronique**, moins évidemment la mélanodermie. Des études que j'ai faites récemment il apparaît que celle-ci dépend d'un processus plus chimique encore que sympathique. J'ai donné les caractères des surrénalites nodulaires, *miliaires* et des *cirrhoses* surrénales.

J'ai étudié l'**adrénaline** dans son action sur les vaisseaux, sur le cœur et sur le sang.

J'ai été un des premiers à réaliser l'**athérome** adrénalinique et montré, dans

sa détermination, le rôle de la surcharge calcaire des tissus. J'ai comparé cet athérome à d'autres athéromes par *poisons* vasculaires et *alimentaires* et aussi à l'athérome spontané de l'homme et des bovidés. Les localisations ne sont pas tout à fait identiques.

J'ai montré l'*action* excito-sécrétoire et tonique de l'adrénaline sur l'*estomac* et l'*intestin* et introduit en pathologie digestive la notion de la *dyspepsie surrénale*.

5° Diffusion dans l'organisme des ferments digestifs (p. 78).

Ma conviction a toujours été que les ferments peptique et pancréatique n'avaient pas qu'un rôle digestif, qu'ils se *résorbaient* et se *diffusaient* dans l'organisme et que leur action s'y prolongeait, plus ou moins modifiée.

J'ai étudié surtout la **pepsine** et tâché de préciser le lieu et les conditions physiologiques et pathologiques de sa résorption, son action sur les organes, sur le **nerf vague**, sur le système nerveux où on la retrouve, sur la *motricité du côlon*, ses rapports avec l'*hypotensine urinaire* et son rôle dans certaines réactions coliques et dans les variations du *tonus vasculaire* au cours de la digestion.

J'ai vérifié que l'**amylase** venait surtout du pancréas ; qu'elle pouvait se résorber dans la glande après *ligature du canal de Wirsung*, mais qu'elle se résorbait le plus habituellement par la muqueuse du grêle puisque l'*occlusion du grêle* augmentait le taux de l'amylase sanguine.

6° Répercussion nerveuses de la digestions (p. 88).

La diffusion des ferments digestifs dans le sang et dans l'organisme est un facteur d'harmonie. Le **système nerveux** établit un autre lien entre le tube digestif et les divers organes de l'individu.

Pour préciser les répercussions nerveuses de la digestion, j'ai pris pour objet d'étude le **nerf vague**. *L'imprégnation* de ce nerf par l'eau, les sels, les ferments au cours de la digestion est déjà une preuve de résorption nerveuse. Mais d'autres substances, celles-ci d'ordre *toxique*, viennent aussi l'impressionner. Ce sont des toxines microbiennes et des poisons volatils. J'ai étudié surtout la *toxine tétanique* et l'*aldéhyde formique*. Ces divers produits, introduits dans l'estomac irrité, décapé et sténosé, se retrouvent jusque dans le **bulbe**.

Les microbes peuvent également envahir les nerfs de l'estomac ou de l'intestin. Les **gastronévrites** et les **entéronévrites** que j'ai décrites sont consécutives à ces résorptions microbiennes et toxiques. Leur importance en pathologie

abdominale est considérable, bien qu'elle ait été jusqu'ici négligée. Peut-être même leur rôle est-il grand dans le *déterminisme* ultérieur de certaines *maladies des centres nerveux*.

Un symptôme important de ces altérations du vague consiste dans l'exagération du **réflexe oculo-cardiaque.** J'en ai étudié la physiologie, les variations et la valeur, fort peu connue en France, dans le diagnostic des affections gastriques.

7° Oxalémie (p. 99).

J'ai décrit en 1910 la **lithiase oxalique** de l'intestin. Cette description m'a conduit à l'étude de l'**oxalémie.** J'ai tout d'abord donné une méthode de *dosage* que j'ai modifiée depuis, de l'acide oxalique dans le sang. J'ai précisé ses *origines* endogènes et exogènes, son *accumulation* dans l'organisme, sa *précipitation*, sa transformation en carbonate et sa *destruction* par certains organes. J'ai montré l'importance des réactions *digestives*, *nerveuses*, *osseuses*, et de la *déminéralisation* dans l'intoxication animale, et j'ai pu fixer, grâce à ces données expérimentales, la symptomatologie et les déterminations viscérales de l'oxalémie humaine qui prend actuellement place dans les traités classiques.

8° Calcémie (p. 107).

La **décalcification** existe dans l'oxalémie. Elle existe aussi dans les *entérites* qui, toutes, entraînent une spoliation calcaire considérable par la voie intestinale. Cette spoliation m'a paru expliquer la *tuberculose* assez fréquente des entéritiques chroniques.

En regard de l'hypocalcémie, j'ai étudié les *rétentions* calcaires dans les maladies infectieuses et l'**hypercalcémie** des athéromateux.

L'augmentation du coefficient calcaire des vaisseaux joue un rôle dans le *développement de l'athérome* et c'est pourquoi les animaux surcalcifiés font des lésions aortiques étendues avec des poisons habituellement inoffensifs.

9° Leucopédèse gastrique (p. 112).

Au cours de mes recherches sur le cytodiagnostic de l'estomac, j'ai été frappé de l'abondance des leucocytes dans certains liquides de lavage qui avaient séjourné quelque temps dans l'estomac. Cette leucocytose, jusqu'ici

ignorée, m'a paru résulter de l'action excitante du liquide. *Elle est normale, constante et physiologique.* Je l'ai désignée, avec M. Marchal, sur le conseil de M. Richet, sous le nom de **leucopédèse**, car c'est une *diapédèse*.

J'ai fait voir ses *variations alimentaires* et *médicamenteuses*, son accroissement par l'inhibition ou la *section du vague*, son rôle *fermentaire* et *kinasique*. Je lui ai attribué un pouvoir **protecteur** de la *muqueuse* dans l'ulcère de l'estomac, protecteur de l'*organisme* dans l'anaphylaxie alimentaire et médicamenteuse. Cela commande une thérapeutique excito-leucocytaire : j'ai montré qu'au premier rang des médicaments leucopédétiques il fallait placer le sucre et l'*atropine*.

10° Cytodiagnostic de l'estomac (p. 131).

Parmi les procédés d'exploration, tout près de la leucopédèse, je placerai le **cytodiagnostic.** Cette épreuve, fort peu connue en France et ébauchée seulement par Boas et par Marini, est l'examen du culot de centrifugation d'un liquide de lavage, *immédiatement* extrait de l'estomac. C'est une *biopsie* véritable. Elle permet de différencier une dyspepsie d'une gastrite, un cancer d'un ulcère de l'estomac et représente un complément naturel de l'examen chimique et radiologique.

II. — PATHOLOGIE SPÉCIALE

1° Pathologie digestive (p. 149).

Mes observations cliniques restent dans le cadre de mes recherches expérimentales. Un grand nombre sont donc d'ordre digestif.

Je ne reviens pas sur la cytologie grâce à laquelle j'ai pu isoler la **pyiorite** et la **gastrite hypergénétique.** Je me suis attaché à l'étude des signes généraux et des complications du *cancer gastrique* ; j'ai contribué à fixer les caractères **anatomo-cliniques** des divers **ulcères** de l'estomac. L'importance de la *névrite* du vague m'est apparue surtout dans l'*ulcus de la petite courbure* où elle conditionne certains éléments du syndrome.

Nous retrouvons ici toutes les répercussions à distance des affections abdominales. Les unes d'ordre réflexe et toxique, d'autres vraiment lésionnelles, portent avant tout sur le système nerveux.

On doit, à côté d'elles, faire une place à des répercussions de sens opposé dont les plus importantes sont les réactions digestives des maladies générales. Je les ai désignées sous le nom de **dyspepsies d'origine humorale.** Ce sont, en

général, des dyspepsies *complexes* où entrent le foie, le pancréas, l'estomac et l'intestin et non des dyspepsies gastriques.

J'ai décrit celle des *mitraux*, des *érythrémiques*, des *oxalémiques* et des goutteux. Elles sont intéressantes car elles s'améliorent ou guérissent par un traitement de la maladie causale et non de l'appareil digestif.

Je signalerai encore la **tension vésiculaire douloureuse**, qui en impose pour des calculs et surtout les **cœlialgies** qui constituent un assez gros chapitre de pathologie. J'ai donné ce nom à un syndrome névralgique ou névritique qui siège dans le système nerveux abdominal. Il en est de primitives et de secondaires. Dans le premier groupe, j'ai isolé la crise *entéralgique* et la *dyspepsie tabétique* et aussi les *cœlialgies humorales* des oxalémiques et des tuberculeux. Dans le second groupe, j'ai classé toutes les *névrites* consécutives à des affections organiques de l'*estomac*, de la vésicule ou de l'intestin. Ces cœlialgies secondaires compliquent les maladies digestives et les prolongent.

2° Maladies diverses (p. **180**).

Dans ce chapitre assez touffu j'insisterai surtout sur la *tuberculose des plexus choroïdes* qui conditionne la forme comateuse de la méningite tuberculeuse, sur la *polyurie de la méningite* cérébrospinale, qui peut servir au diagnostic de la maladie; sur l'*asthme traumatique* dont j'ai montré l'origine médiastine; sur le *signe du trapèze* dans la tuberculose pulmonaire; sur les *anisosphygmies* ou arythmies d'égalité; sur le *pouls* veineux des *saphènes* dans l'insuffisance tricuspidienne et sur les causes du *double souffle crural* dans l'insuffisance aortique.

En bactériologie, je retiendrai seulement mes recherches sur le *zona*, dans le liquide céphalo-rachidien duquel j'ai trouvé par deux fois un microbe indiscutable; et sur la sporotrichose, dont j'ai donné le deuxième cas en France sous le nom provisoire de **mycose hypodermique généralisée.**

III. — ÉTUDES THÉRAPEUTIQUES (p. 195).

Elles découlent souvent des études expérimentales. C'est ainsi que j'ai utilisé dans l'*oxalémie* les notions de précipitation et de déminéralisation acquises par l'expérimentation; que, dans les affections de l'estomac et de l'intestin, j'ai insisté sur les nécessités de la *minéralisation* que m'avaient apprises mes études sur la calcémie; que, dans celui de l'athérome, j'ai appliqué des principes de *décalcification*; que, dans la *dilatation gastrique*, j'ai montré le rôle défavorable des

aliments concentrés qui exagèrent la distension de l'organe; qu'enfin, dans l'étude des *cures hydrominérales*, j'ai montré la distinction qu'il fallait faire entre les lésions mêmes de l'estomac ou de l'intestin et les névrites abdominales qui les compliquent.

J'ai étudié depuis quelques années surtout 5 médicaments :

La **pepsine**, que l'on a le tort de considérer comme médicament supplémentaire et purement gastrique et de donner pendant les repas, et qu'il faut considérer comme médicament *excito-sécrétoire* et d'*action plus générale*, et donner avant les repas.

L'**urotropine**, dont j'ai, le premier en France, utilisé l'injection *intraveineuse*.

L'**ail**, sous forme de teinture, dont j'ai fait voir tout d'abord les propriétés *antiseptiques* dans la gangrène pulmonaire, ensuite l'action si remarquable, à la fois *tonicardiaque* et *hypotensive* dans les affections du cœur et des vaisseaux.

Le **borate de soude**, dont j'ai vanté la triple action antiseptique, topique et sédative dans les *dyspepsies nerveuses* et même dans les affections organiques de l'estomac; dont j'ai montré enfin l'action si élective et très probablement glandulaire dans l'*hyperthyroïdisme*.

Enfin le **sucre**, qui se montre un *sédatif* des douleurs, un *anti-acide* et un *leucopédétique* puissant et auquel on doit la **tolérance de certains médicaments** et aliments.

Tel est brièvement esquissé l'ensemble de mes recherches. Il semble qu'une idée générale les ait toujours dominées : ne jamais séparer un organe de l'organisme et l'étudier toujours, au point de vue expérimental aussi bien que clinique, dans ses **rapports et ses liaisons avec cet organisme tout entier**.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PREMIÈRE PARTIE

PATHOLOGIE

GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

A. — LE MÉCANISME RÉGULATEUR DE LA COMPOSITION DU SANG (41)

Les recherches expérimentales que j'ai faites, chez l'animal ou chez l'homme, sont d'ordre physique, chimique et histologique. A l'époque où elles furent exécutées, on ne parlait guère d'équilibre colloïdal ni d'équilibre acide-base. Même sur la composition chimique du sang, sur ses variations, sur sa concentration moléculaire, les travaux n'étaient pas nombreux et souvent contradictoires.

Mon but a été de prouver l'existence d'un équilibre physicochimique du sang, et pour l'atteindre j'ai dû limiter mon étude à quelques-uns de ses éléments.

Dans ce tissu complexe et mobile qu'est le sang, les éléments constituants gardent entre eux un rapport constant, que les diverses causes physiologiques et pathologiques font varier momentanément et qui tend à se rétablir chaque fois qu'il est rompu.

J'ai été guidé dans la plupart de ces recherches par M. Achard à qui je rends ici l'hommage de reconnaissance qui lui est dû. C'est avec lui que j'ai posé les principes du mécanisme régulateur de la composition du sang.

Certaines de nos conclusions apparaîtront peut-être aujourd'hui un peu vieillies.

A l'époque où elles ont été formulées, elles étaient neuves. On les a beaucoup discutées, reprises et développées depuis. Elles ont été la préface de la thèse de Laubry sur les crises dans les maladies, de la thèse de Paisseau sur l'urée; elles ont été confirmées en partie dans la thèse de Vaucher, dans celle plus récente de Bernard, et dans certains travaux de Chiray. Elles constituent même une des bases expérimentales de la théorie chlorurée de l'œdème dont M. Widal et ses élèves ont donné une formule si positive et si fertile en conclusions pratiques.

Pour comprendre le mécanisme régulateur, il faut étudier successivement les spoliations du sang : saignée et saignée séreuse; les hypersécrétions glandulaires et les polyuries; les variations expérimentales de la composition du sang; enfin les rétentions et l'imperméabilité rénale expérimentale.

I. — LES SPOLIATIONS EXPÉRIMENTALES DU SANG

1° *La saignée* (55).

Jusqu'en 1902, les recherches concernant les variations de l'équilibre physicochimique du sérum et du sang à la suite de saignées copieuses sont assez incomplètes.

J'ai fait à ce sujet des expériences dont je rapporte ci-dessous quelques-unes :

	Δ	NaCl	Albumine	Urée	Hématies
Lapin de 2 100 grammes.					
1re saignée, 15 gr.	0,54,5	7,00	49	0,88	5.450.000
2e — 15 gr. (24 h. après)	0,56	7,20	35	0,71	4.100.000
3e — 15 gr. (id.)	0,55,5	7,30	30	0,69	3.250.000
4e — 15 gr. (id.)	0,57	6,20	27	0,41	2.700.000
5 — 15 gr. (id.)	0,56	6,20	25	»	2,400,000
II. — Lapin de 1.950 grammes.					
1re saignée, ?	0,56	6,20	32	0,77	5.200.000
2e — 20 gr. (24 h. aprsè).	0,55	6,60	41	»	3.900.000
3e — 20 gr. (id.)	0,57	6,10	37	0,60	3.100.000
4e — 30 gr. (id.)	0,58	6,36	31	»	2.800.000
III. — Lapin de 2.400 grammes.					
1re saignée, 20 gr.	0,53	6,60	46	0,82	4.980.000
2e — 20 gr. (24 h. après)	0,52	6,60	33	»	3.000.000
3e — 20 gr. (id.)	0,53	6,60	30	0,64	2.100.000

IV. — Lapin de 2.250 grammes.

1re saignée, 20 gr.	0,54	6,60	42	0,91	»
2e — 20 gr. (24 h. après). . . .	0,54	6,60	36	0,79	3.100.000
3e — 30 gr. (id.).	0,54,5	6,60	17	0,60	1 900.000

V. — Lapin de 2.050 grammes.

1re saignée, 15 gr.	0,53	6,70	51	»	4.750.000
2e — 21 gr. (24 h. après) . . .	0,55	6,50	39	»	3.800.000

VI. — Lapin de 1.850 grammes.

1re saignée, 40 gr.	0,37	.356	56	»	5.100.000
2e — 10 gr. (24 h. après). . . .	»	»	38	»	2.040.000
3e — 10 gr. (id.).	0,56	6,20	31	»	2.650 000

Les résultats sont sensiblement identiques chez l'homme.

La saignée, soustrayant au milieu sanguin parties à peu près égales de plasma et de cruor, l'equilibre physicochimique du sang ne devrait subir aucune modification si le *volume primitif* ne tendait à se rétablir complètement.

La concentration moléculaire semble se maintenir assez fixe dans nos recherches.

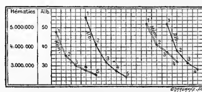


Fig. 1. — Courbe des hématies et de l'albumine totale du sérum chez deux lapins saignés 4 et 5 fois, l'un de 20 gr., l'autre de 15. Les deux courbes s'abaissent moins aux dernières saignées qu'aux premières, bien que la soustraction du sang soit absolument égale. Le sang ne retrouve donc plus son volume primitif.

Il ne nous a pas semblé que les variations fussent très marquées quant à la proportion du chlorure de sodium dont l'abaissement n'est guère marqué qu'après des saignées répétées ou copieuses.

Le taux de l'urée s'abaisse en général légèrement.

La quantité d'albumine totale diminue fortement à la suite de la saignée. La courbe est parallèle à celle des hématies.

Lors de la réparation du sang, les deux courbes semblent se relever encore parallèlement.

Mais, fait très important, le retour du sang au volume primitif grâce à l'afflux de liquide fourni par les tissus est de plus en plus incomplet, de moins en moins parfait, à la suite des saignées successives, rapprochées.

L'injection de sérum chloruré s'impose donc; elle effectue la réparation que les tissus sont impuissants à produire. Le sérum sucré ne peut le remplacer. Son introduction dans l'organisme rétablit momentanément l'équilibre physique mais non l'équilibre chloruré.

Dans sa thèse récente, M. Et. Bernard a confirmé certaines de ces données.

2° *La saignée séreuse* (55).

Il est intéressant de rapprocher les résultats qui précèdent de ceux que l'on obtient à la suite de la soustraction, non de sang total, mais de proportions abondantes de sérum sanguin : celle que réalise, en un mot, la formation d'exsudats ou de transsudats abondants.

Je donnerai 6 observations à titre d'exemple sur les 14 que j'avais recueillies.

I. — Epanchements inflammatoires, très riches en albumine.

	Sang			Exsudat.		
	Δ	NaCl	albumine.	Δ	NaCl	albumine.
V. Pleurésie.	0,52	7,05	50	0,47	0,10	49
VII. Ascite tuberculeuse. . . 12 litres.	0,54	7,05	42	0,49	6,75	48
VIII. Id. 10 litres.	0,57	»	44	0,52	5,20	72

II. — Epanchements mécaniques, peu riches en albumine.

	Sang			Exsudat.		
	Δ	NaCl	albumine.	Δ	NaCl	albumine.
I. Ascite cirrhotique. Ponctions tous les mois, 10 à 12 litres	0,58	»	64	0,52	»	8
V. Ascite mécan	0,59	7,38	70	0,56	7,75	7
VI. Pleurésie.	0,55	6,80	68	0,51	6,10	21

Le taux de l'albumine totale s'abaisse dans les épanchements *récidivants riches en albumine*; il reste identique dans les épanchements pauvres en albumine.

Le taux du chlorure de sodium, la concentration moléculaire du sérum ne se modifient en aucun cas.

Et cette constance apporte encore la preuve que, dans la saignée séreuse comme dans la saignée sanguine, l'équilibre moléculaire est en grande partie rétabli par la soustraction au sang d'eau chlorurée.

3° *Hypersécrétions glandulaires et polyuries* (61).

Il ne semble pas que les flux sécrétoires de certaines glandes déterminent des variations très importantes de l'équilibre physicochimique du sérum.

On cite pourtant des cas de diarrhées profuses dans lesquelles la densité du sérum augmente.

A la suite de l'administration de purgatifs salins ou autres, dans 8 cas, je n'ai observé aucune variation marquée ni de la composition chimique ni de la concentration moléculaire du sérum.

Les maladies diarrhéiques modifient plutôt la concentration albumineuse que la concentration moléculaire, du moins la modification osmotique est-elle rapidement compensée.

Je dirai peu de chose des hypersécrétions gastriques, des grandes salivations ou des

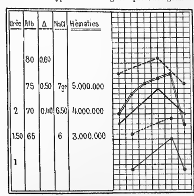


Fig. 2. — Polyurie azoturique à la période de soif. Le taux de l'urée, de l'albumine, des hématies et la concentration moléculaire s'élèvent parallèlement. Le chlorure de sodium subit une plus légère variation.

grandes sudations. Elles agissent peu, car la diminution quantitative et même qualitative de la sécrétion rénale compense aisément ces spoliations.

Les polyuries ont un effet plus considérable parce qu'elles dépendent précisément de la glande régulatrice principale.

Elles entraînent toutes une concentration sanguine, mais cette concentration n'est pas toujours immédiate.

La polyurie succède parfois à une dilution du sang; la dilution représente l'étape sanguine avant l'étape urinaire.

C'est ainsi qu'agissent souvent, chez l'animal comme chez l'homme, la digitale, la caféine et surtout les sucres.

Les médicaments d'action rénale ou vésicale plus élective, comme la théobromine ou l'urotropine, ne provoquent pas cette dilution préalable.

La polyurie y résulte d'une expression des tissus et non d'une simple spoliation sanguine.

Quant au diabète azoturique ou glycosurique, il est rare que ses fortes spoliations aqueuses ne soient suivies non seulement de polyglobulie, mais aussi d'hyperconcentration. Mayer a bien montré que cette hyperconcentration exigeait des apports répétés d'eau de dilution et qu'elle était la cause physique de la soif.

Dans tous ces cas, où l'équilibre du sérum sanguin tend à se modifier, du fait d'une saignée sanguine ou séreuse, du fait d'une hypersécrétion glandulaire, intestinale, salivaire, sudorale, rénale, nous voyons *les tissus entrer en scène* pour rétablir cet équilibre, envoyer l'eau nécessaire à la dilution et les substances indispensables à la concentration moléculaire.

II. — INJECTIONS DE SOLUTIONS DIVERSES (30)

1° *Injections de quelques cristalloïdes.*

Nous avons pratiqué, tantôt dans la veine, tantôt sous la peau ou dans le péritoine des lapins, des injections de substances cristalloïdes diverses à des degrés de concentration variables.

Nous avons injecté à 8 lapins des solutions salines hypo et hyperconcentrées et voici nos conclusions :

L'injection intraveineuse d'eau distillée, de solution hypo ou hypertonique détermine un abaissement parallèle des substances préexistantes du sérum : urée, chlorures, albumine totale et aussi du nombre des hématies. Cet abaissement est proportionnel au titre osmotique de la solution injectée.

Le rétablissement de la concentration moléculaire est plus précoce que celui de la composition chimique du sérum, plus précoce aussi que celui de l'équilibre histologique ou cellulaire.

Il peut être complet au bout de trois heures alors que l'équilibre chimique et l'équilibre histologique sont seulement en voie de rétablissement.

L'ensemble des variations ne paraît pas dépasser 24 heures et les divers équilibres se rétablissent complètement alors que dans la ligature des reins, le taux des albumines et des hématies reste toujours, comme nous le verrons plus tard, un peu au-dessous du taux antérieur.

Le rétablissement de l'équilibre physique est le fait d'une dilution; cette dilution s'efface avec la polyurie qui élimine le produit injecté.

L'injection sous-cutanée donne des résultats assez tranchés : hypotonique elle détermine des variations identiques à celles produites par les injections intravasculaires; hypertonique elle détermine des variations plus discrètes et aussi plus durables.

En effet, il existe, dans ce cas, deux courants de sens contraire : l'un vient du sang et des tissus et a pour effet la dilution de la substance injectée, l'autre va de la solution injectée vers le sang et les tissus et a pour effet l'élimination du liquide accumulé.

Ces deux courants semblent agir simultanément, c'est-à-dire que la dilution se fait en quelque sorte molécule par molécule en bordure de la masse liquide injectée.

Dans les deux groupes d'expériences, injection intra-veineuse ou sous-cutanée de substances cristalloïdes telles que le chlorure de sodium et l'urée, le phénomène initial est un phénomène osmotique et ses conséquences sont la dilution du sang et l'élimination par la salive, par le poumon, l'intestin, surtout par le rein, de l'eau et de la substance introduite.

Dans tous les cas examinés se produit la polyurie plus ou moins précoce et rapide, plus lente surtout dans les injections d'eau distillée.

Pour des solutions *de même volume et de concentration différente*, le volume de l'urine est d'autant plus considérable que la solution est plus concentrée; le taux total du chlorure de sodium éliminé est un peu inférieur à la dose injectée; celui de l'urée est un peu supérieur, sans doute parce qu'il existe dans cette urine une assez forte proportion d'urée autre que celle injectée.

Pour des *solutions de même concentration*, la polyurie est proportionnelle à la quantité injectée.

Le lieu de l'injection paraît influer sur la précocité, mais non sur l'abondance de la polyurie.

En dernière analyse, le *rein est le grand régulateur* à la fois de la composition chimique, de l'équilibre physique et histologique du sang.

2° *Injections de substances étrangères au sang.*

On peut étudier encore le mécanisme régulateur de la composition du sang en utilisant des substances étrangères au milieu sanguin. Mes expériences ont été faites sur 8 lapins avec le ferrocyanure, le sulfocyanure de potassium et le bleu de méthyléne.

INJECYIONS INTRAVEINEUSES	SANG AUSSITÔT APRÈS	SANG 2 HEURES APRÈS	SANG 24 HEURES	URINES 24 HEURES
	—	—	—	—
I. 0,50 cgr. de ferrocyanure .	quantité totale.	traces.	0	35 cgr.
II. 0,50 cgr. de ferrocyanure .	40 cgr.	0,05 cgr.	0	
III. 0,50 cgr. de ferrocyanure .	—	0,04 cgr.	0	14 cgr.
IV. Sulfocyanure, 25 cgr. . . .	—	0,07 cgr.	0	24 cgr.
V. Ferrocyanure, 35 cgr. . . .	25 cgr.	0,10 cgr.	0	13 cgr.
VI. Ferrocyanure, 35 cgr. . . .	—	0,03 cgr.	0	25 cgr.
VII. Ferrocyanure, 35 cgr. . . .	—	0,06 cgr	traces.	
VIII. Bleu de méthylène, 6 cgr. .	—	traces.	0	21 mgr

Aprés 3 heures, le sang s'est déjà débarrassé des 4/5 ou 5/6 de la substance injectée, qui a complètement disparu au bout de 24 heures.

Le premier phénomène est encore évidemment l'élimination urinaire. Dès les premières 24 heures, l'animal élimine la presque totalité de la substance injectée, aussi bien quand l'injection a été faite dans la veine que lorsqu'elle a été faite sous la peau ou dans le péritoine, mais de façon plus massive après injection veineuse.

D'ailleurs, si l'on examine le rein au bout de 1 heure, de 3 heures, de 24 heures, on retrouve histologiquement et chimiquement des quantités considérables de ferrocyanure dans les tubes contournés et dans l'anse ascendante de Henle.

L'élimination par le rein, voie principale, n'est pas la seule cause de la régulation, car il se fait dans tout l'organisme une répartition et, dans plusieurs glandes, une élimination parallèle de la substance introduite.

Après trois heures, il y a du ferrocyanure dans le foie, le cerveau, les glandes salivaires, les muscles, l'estomac, les matières fécales. L'humeur aqueuse et le liquide céphalorachidien en sont, par contre, absolument dépourvus. Après 6 heures, il n'existe plus de ferrocyanure que dans les matières du tube intestinal, le foie et le rein.

Tous ces faits sont mis en évidence par l'étude chimique et même histochimique des divers organes.

Les résultats que je viens de commenter s'appliquent point par point à l'homme. Il suffit de le rappeler.

III. — LES RÉTENTIONS EXPÉRIMENTALES

L'IMPERMÉABILITÉ RÉNALE CHEZ L'ANIMAL (55-60)

J'ai eu recours tantôt à la ligature des deux uretères, tantôt à la ligature en masse des deux pédicules du rein. Une seule fois j'ai pratiqué la néphrectomie bilatérale, et j'ai dû, après bien d'autres, renoncer à cette opération qui ne permet pas une aussi longue survie.

Mes recherches ont porté sur 27 animaux, dans 2 cas le chien, dans tous les autres le lapin qui est, pour ce genre de recherches surtout, un merveilleux animal d'expérience.

Je diviserai les résultats obtenus en deux grandes classes suivant qu'il a été pratiqué ou non après la ligature une injection sous-cutanée ou intraveineuse des solutions quelconques d'une substance donnée.

§ 1er. — *Imperméabilité rénale pure.*

LE SANG.

1° LA RÉTENTION D'URÉE. — Le taux du *chlorure de sodium* mesuré par la méthode

indiquée plus haut a oscillé entre 6 grammes, 6.3, 6.50, 6.80, 7 au bout de 24 heures, entre 6.20, 6.70 au bout de 48 heures.

La proportion d'*urée* ou mieux, des substances décomposables par l'hypobromite à froid, qu'un grand nombre d'auteurs avaient déjà trouvé élevée, m'a paru subir des modifications surtout importantes dans les premières 24 heures.

En effet, chez les 5 lapins, dans le sérum desquels le dosage a pu être fait, j'ai obtenu les chiffres suivants :

		I	II	III	IV	V
Avant la ligature du pédicule	=	0,45	0,42	0,50	0,38	0,40
3 heures après	=	1,72	2,45	1,62	»	»
24 heures après	=	»	1,43	1,79	»	1,45
48 heures après	=	9,92	1,02	»	1,11	»
72 heures après	=	0,95	»	1	»	»

Il est assez difficile d'expliquer pourquoi, à l'élévation notable du taux de l'urée dans les 3 et les 24 premières heures, succède un abaissement considérable. Il est pos-

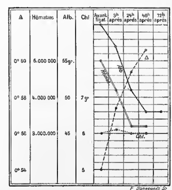


Fig. 3 — Ligature du pédicule des deux reins chez le lapin. Fixité du taux du chlorure de sodium. Abaissement des hématies et de l'albumine. Élévation de la concentration moléculaire.

sible que l'abaissement du taux de l'urée soit dû, au bout de 48 heures, à une diminution dans la formation de ce produit par un organisme fortement atteint et surtout par un foie fonctionnellement malade; il est admissible encore que la régulation ne s'établisse qu'au bout d'un temps assez long et que la répartition, la décharge dans les tissus et les liquides organiques extravasculaires, ne se produisent que petit à petit.

2° L'HYPERCONCENTRATION. — Les recherches de Koranyi ont montré l'augmentation de la concentration moléculaire de 4/100 et 17/100 de degré, 3 et 7 heures après la néphrectomie. Mayer a trouvé des augmentations un peu moindres.

Mes recherches ont porté sur 9 lapins

Δ	AVANT	3 H.	24 H.	48 H.	72 H
I. Lapins de 1900 grammes	0,54	»	0,59	»	»
II. » 1000 —	0,56	»	0,60	»	»
III. » 2100 —	0,52	»	0,62,5	»	»
IV. » 1750 —	0,54	»	0,59	»	»
V. » 1900 —	0,55	0,57	0,61	0,61	»
VI. » »	0,53	0,57	0,62	»	»
VII. » »	»	»	0,57	0,60	0,62
VIII. » 2250 —	»	»	0,57	0,61	0,60
IX. » 2100 —	0,55	»	0,57	»	»

L'élévation de la concentration moléculaire est manifeste, mais elle ne dépasse

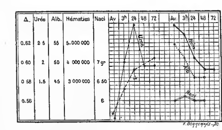


Fig. 4. — Sur cette courbe l'ascension de l'urée a été figurée afin de montrer l'opposition avec le chlorure de sodium.

pas dans mes expériences 2 à 4/100 de degré au bout de 3 heures, 4 à 6/100 au bout de 24 heures.

De plus elle semble se maintenir à peu près fixe pendant les heures et les jours qui suivent. La courbe s'élève donc brusquement comme celle de l'urée pour s'abaisser ensuite et rester stationnaire comme elle.

3° L'HYDRÉMIE (60). — Elle est prouvée par la diminution des globules rouges et des albumines totales.

Cette méthode d'appréciation a été utilisée ultérieurement dans sa thèse par M. Vaucher, qui a substitué au dosage chimique des albumines la réfractométrie.

XXIII. *Reins liés.*		
Globules rouges avant la ligature		5.090.000
—	3 heures après	4.200 005
—	24 —	3.200.000
—	48 —	3.200.000
Albumine du sang avant la ligature		60 p. 1000
—	3 heures après	57
—	24 —	51
—	48 —	48
—	72 —	48

La courbe ci-contre permet de se rendre aisément compte de l'ensemble de ces variations.

LES ÉMONCTOIRES.

Rétention d'urée, rétention moléculaire, rétention d'eau, tels sont les 3 principaux facteurs de la rétention expérimentale. Ils commandent des éliminations supplémentaires et s'accusent par une augmentation de ces diverses substances dans les tissus.

Mes recherches ont porté sur l'élimination intestinale et respiratoire.

Voici les résultats obtenus pour l'élimination intestinale :

	EAU DES MATIÈRES FÉCALES
A. — Témoin	69,3 0/0 eau.
Reins liés	80 0/0 —
B. — Avant la ligature	51 0/0 —
24 heures après la ligature	78 0/0 —
C. — Avant la ligature	42 0/0 —
24 après la ligature	46 0/0 —

L'élimination d'eau y apparaît évidente.

Il est une autre voie que prend à l'état normal l'eau de l'organisme : c'est la voie *pulmonaire*. Aussi avons-nous dosé chez les lapins en expérience la quantité comparée d'eau respiratoire de l'animal ligaturé et de l'animal sain. Nos animaux étaient placés chacun sous une cloche de même capacité et bien étanche, munie d'un bouchon en caoutchouc percé de 2 trous. A l'un des orifices aboutissait un tube de verre amenant dans la cloche de l'air sec, c'est-à-dire l'air extérieur qui avait barboté dans l'acide sulfurique; à l'autre aboutissait un autre tube relié à une trompe à eau et interrompu par des flacons d'acide sulfurique dans lesquels se déposait l'eau respiratoire. Tubes, flacons étaient de même capacité et de même calibre, et les deux cloches fonctionnaient à vide identiquement.

	EAU RESPIRATOIRE GRAMMES
A. — Témoin	8,08 en 18 heures.
— Reins liés	10,12 —
B. — Témoin	6,30 en 9 heures.
Reins liés	8,80 —
C. — Témoin	5,00 —
— Reins liés	6,61 —
D. — Témoin	3,99 —
— Reins liés	5,11 —
E. — Témoin	5,79 —
— Reins liés	6,51 —

On peut donc affirmer que, au cas d'imperméabilité complète de la glande rénale, *l'eau s'élimine par l'intestin et par le poumon.*

LES TISSUS (68).

Mais ni la quantité d'eau éliminée par le poumon et l'intestin, ni sans doute la quantité de chlorure et d'urée contenue dans les selles ne sont égales aux quantités retenues Aussi doit-on rechercher si les tissus, les parenchymes glandulaires et les liquides organiques ne montrent pas aussi une augmentation de l'eau, des chlorures et de l'urée.

La réponse est affirmative. Si l'on pèse en effet les animaux en expérience, on peut aisément constater que la perte de poids subie par le lapin ligaturé est *toujours* moindre, dans des conditions de nutrition identiques (diète de 24 heures) que celle subie par le témoin. Elle est de 7 à 11 grammes pour le témoin suivant la durée de l'expérience et seulement de 2 à 5 pour l'animal ligaturé.

Cette rétention s'accuse plus encore dans le dosage de l'eau des muscles :

	EAU DES MUSCLES
A. — Témoin	72,4 p. 100
— Reins liés	74,6 —
B. — Témoin	73,1 —
— Reins liés	75,9 —
C. — Témoin	74,0 —
— Reins liés	78,0 —
D. — Témoin	76,1 —

Mais la quantité de *chlorure* de sodium dosée deux fois après calcination a été respectivement de 2,50 et de 2,85, c'est-à-dire qu'elle est sensiblement normale, tout au moins pour un même poids de tissu frais.

La quantité d'*urée*, que je n'ai pu doser qu'une fois de façon exacte, a été de 1,53 par kilogramme de muscle.

Enfin, la masse des *albumines* musculaires m'a paru diminuer de 5 grammes dans un cas, de 4,55 dans l'autre pour un 1 kilogramme de muscle.

Ces résultats indiquent une sorte de liquéfaction des tissus, c'est-à-dire une augmentation de la quantité de molécules cristalloïdes et d'eau de dilution par rapport à la quantité de matières colloïdes et d'éléments cellulaires.

Il semble donc exister un **œdeme latent**.

Cet œdème est le résultat de l'accumulation dans l'organisme de l'eau et des cristalloïdes non éliminés par les reins. C'est à cet œdéme que M. Widal a donné le nom suggestif de préœdème.

L'exploration des liquides organiques extravasculaires, liquide céphalo-rachidien, liquides accumulés dans les cavités séreuses, peut nous fournir encore des résultats intéressants. Dans le liquide céphalo rachidien j'ai constaté chez 2 chiens une augmentation de la proportion d'urée, et sans doute aussi une augmentation de la quantité de NaCl puisque le volume du liquide était manifestement augmenté.

La concentration moléculaire dans ces cas n'avait pas subi de variation constante.

J'ai pu en outre chez 3 lapins, porteurs, comme cela est d'ailleurs fréquent, d'ascite assez abondante, doser l'urée dans le liquide péritonéal. J'ai trouvé 0 gr. 911, 0 gr. 98 et 1 gr. 20 par litre, chiffres qui sont très au-dessus des chiffres normalement observés.

A la suite de la ligature du pédicule des reins, donc :

La masse du sang augmente, l'albumine et les hématies s'abaissent; la proportion d'urée s'élève notablement; le taux du NaCl, tout au moins son taux par litre comme l'a si bien vu Winter, reste à peu près fixe.

Parallélement l'eau et l'urée augmentent dans les tissus et dans les sécrétions.

Enfin l'air expiré contient une plus forte proportion d'eau.

§ 2. — *Imperméabilité rénale renforcée.*

Les phénomènes que j'ai signalés plus haut s'accentuent lorsque, à un lapin préalablement ligaturé, on injecte par voie veineuse ou sous-cutanée des liquides plus ou moins concentrés ou des substances étrangères à l'organisme. La rétention se précise, s'accentue et se prolonge.

LE SANG.

Concentration. — J'envisagerai séparément la concentration moléculaire, les variations chimiques à la fois de la substance introduite et des substances constituantes du sérum, les variations enfin du nombre des hématies.

LIQUIDE INJECTÉ	Δ DU SÉRUM				
	AVANT L'OPÉRATION	AVANT L'INJECTION	AUSSITÔT APRÈS	5 H. APRÈS	24 H. APRÈS
I. Eau distillée $\Delta = 0^0$... 40cc dans les veines.	—0,54	—0,01	»	—0,57	»
II. Id.	—0,55	»	—0,47	—0,54	»
III. NaCl $\Delta = -0^0 20$..... 30cc dans les veines.	—0,56	—0,02	—0,50	—0,58	»
IV. Id.	»	»	—0,46	—0,54	»
V. NaCl $\Delta = -4^0 20$..... 20cc intraveineux.	—0,55	»	—1,05	»	—0,58
VI. Id. 40cc intraveineux.	—0,52	»	—1,02	—0,62	—0,58
VII. Id.	»	»	»	—0,63	—0,66
VIII. Id.	—0,54	—0,62	—1,02	—0,62	—0,63
IX. Urée $\Delta = -3^0$..... 30cc dans les veines.	»	»	—1,04	»	—0,68

On voit d'après ces résultats que, même au cas de suppression de la glande rénale, la concentration sanguine tend à se rétablir non pas au taux normal mais au taux où elle était après la ligature et avant l'injection. Ce rétablissement est presque aussi rapide que lorsque la voie rénale est perméable. Je dis presque car, dans les observations VII, VIII, IX, le Δ se maintient assez bas.

Composition chimique. — J'ai pratiqué des injections de chlorure de sodium et d'urée, et suivi les variations à la fois de la substance introduite et des composants normaux du sérum.

Voici quelques résultats :

1° *Injections de NaCl.*

PAR LITRE SÉRUM	AVANT		AUSSITÔT		5 HEURES		24 HEURES	
	NaCl	URÉE	NaCl	URÉE	NaCl	URÉE	NaCl	URÉE
Lapin I, 2 gr. NaCl. . .	5 gr.	0,49	10,50	0,13	8 gr.	»	6,02	0,17
Lapin IV. 3 gr. NaCl.. .	5,32	0,54	12,50	»	7 gr.	»	7,8	0,25

2° *Injections d'urée.*

Lapin IX. 3 gr. urée.. .	5,45	0,37	4,18	4 gr.	»	»	4,9	1,95
Lapin X. 3 gr. urée. . .	6,10	»	5	4,12	»	»	5,22	1,87

Le rétablissement de la composition chimique est donc moins complet et moins rapide que celui de la concentration moléculaire après ligature des reins. Mais le dosage parallèle de la substance introduite et d'une des substances constituantes du sang montre qu'il se produit un phénomène de compensation : ici le sel persiste à un taux élevé, mais le taux de l'urée et sans doute d'autres matériaux s'abaisse ; là, la proportion d'urée augmente et celle du NaCl s'abaisse légèrement.

Dilution du sang. — La dilution des substances préexistantes du sérum apparaît déjà évidente. Elle est confirmée par les dosages de l'albumine totale et des hématies dont les variations expliquent à la fois le rétablissement complet de la concentration moléculaire et le rétablissement partiel de la composition chimique. La dilution de la masse du sang est d'abord très marquée puis elle diminue progressivement sans jamais s'effacer complètement.

Les solutions de chlorure de sodium, aux divers degrés de concentration indiqués plus haut, ont été injectées soit dans les veines, soit sous la peau, à des doses comprises entre 10 et 45 centimètres cubes.

Un premier fait à noter, c'est que, à ces faibles doses, les injections iso ou hypotoniques produisent peu d'effet. L'injection isotonique dans les veines n'augmente que d'une façon fugace et légère la masse du sang.

L'injection sous-cutanée, on le conçoit, produit des variations plus lentes de la masse du sang, parce qu'il faut quelque temps pour que le liquide injecté dans les tissus passe en entier dans les vaisseaux.

On sait par les expériences de MM. Hallion et Carrion, et par les miennes, que, chez l'animal normal, l'injection saline hypertonique provoque une dilution du sang. Cette dilution se produit aussi après ligature du pédicule des reins. Elle n'est pas simplement le fait de la pénétration d'un peu de liquide dans les vaisseaux, car elle est hors de proportion avec la faible dose injectée. Il y a sous ce rapport une différence bien nette avec ce qu'on observe en cas d'injection isotonique ou hypotonique.

La dilution du sang est donc infiniment plus considérable après l'injection hypertonique qu'après l'injection hypotonique.

Il en est de même du taux de l'albumine totale qui s'abaisse de façon plus importante.

Il n'y a là rien de différent de ce que l'on observe lorsque la voie rénale est perméable.

Cette eau, affluée vers le sang, ne peut manifestement venir que des tissus, et si l'on dose la proportion d'eau d'une patte de lapin dépouillée on la trouve très diminuée.

Il y a donc un balancement remarquable entre l'eau des tissus et celle du sang.

La compensation s'établit au moyen d'un double courant entre le cycle de la circulation sanguine et celui de la circulation interstitielle, et ce courant facilite le retour à l'équilibre des humeurs.

L'ÉLIMINATION SUPPLÉMENTAIRE.

Ces phénomènes constituent la première phase des modifications imprimées à l'équilibre sanguin. L'organisme doit éliminer. Il ne le peut faire par le rein qui est oblitéré. Il le fait par des voies supplémentaires, mais seulement après rétablissement de la concentration moléculaire du sang.

Aussi, dans les premières heures, l'eau éliminée par l'intestin et par le poumon est-elle plus forte avec les solutions isotoniques et moindre avec les hypertoniques.

Ces éliminations ne sont certes pas suffisantes pour expliquer le retour presque complet du sang à son volume primitif.

L'ascite est fréquente, mais elle est trop habituelle chez le lapin pour qu'on en puisse tenir grand compte.

Elle est souvent considérable.

La même décharge de liquide chloruré semble se faire aussi dans les espaces interstitiels, dans les tissus de la patte de l'animal, et particulièrement dans les muscles.

L'eau, qui s'était précipitée au-devant des molécules qu'elle devait dissoudre dans le sang, revient occuper au bout d'un certain temps les espaces qu'elle avait abandonnés.

La simple inspection permet de se rendre compte en effet qu'il existe un véritable œdème musculaire. L'examen histologique comparé, après 5 heures, des muscles d'un animal injecté et d'un témoin après fixation par le formol fort (5 pour 100) permet de constater deux phénomènes capitaux : tout d'abord la rétraction, la diminution de volume des fibres et des faisceaux musculaires; ensuite l'extrême distension, l'éclatement même par places des espaces intermusculaires et interfasciculaires.

Cela tend à prouver que l'œdème existe histologiquement dans les *muscles* après injection de liquide chloruré. Une telle constatation expérimentale apportait, à cette époque déjà, la preuve de la *formation de l'œdème par un excès de sel introduit dans l'organisme.*

Injection de ferrocyanure de K (60).

L'urée ne se comporte point dans l'organisme comme le chlorure de sodium. Pour apprécier sa rétention dans l'imperméabilité rénale j'ai injecté à mes animaux des substances dont l'élimination est assez parallèle, telles que le ferrocyanure, le sulfocyanure de potassium et le bleu de méthylène. Le dosage de ces substances s'est fait colorimétriquement après broiement et coagulation, par ébullition avec le sulfate de Na, puis filtration; enfin coloration des cyanures par le perchlorure de fer, reconnaissance du bleu et du chromogène après transformation en bleu total par l'acide acétique.

Les dosages que je ne puis rapporter tous ici portent sur 17 animaux. Ils nous montrent que, après ligature des reins, le sang se débarrasse au bout de 5 heures, au plus des 2/5 de la solution injectée, et au bout de 24 heures, parfois de la presque totalité, le plus souvent des 4/5.

Après 48 heures la quantité de ferrocyanure retrouvée dans le sang est, d'après le dosage colorimétrique, de 1/30 environ de la dose injectée, c'est dire que pour obtenir la coloration donnée par le sang recueilli aussitôt après l'injection, il faut diluer la coloration étalon de 30 fois son volume d'eau.

RÉTENTION DANS LES LIQUIDES.

Le ferrocyanure passe dans le liquide céphalorachidien. Il passe même dans l'humeur aqueuse.

Après 3 heures, l'humeur aqueuse contient du ferrocyanure en proportion appréciable; après 24 heures elle en contient encore et parfois une plus grande quantité.

Lapin.			3 HEURES	24 HEURES
I.	Lig. des uretères	(0,30 cgr.)	»	color. vert clair
II.	—	—	»	— vert clair
III.	Lig. des 2 artères rénales	—	color. olive	— vert foncé
IV.	—	—	olive	— vert foncé
V.	—	—	—	— vert foncé
VI.	—	—	—	— vert
VII.	—	—	—	— vert clair

Les *liquides interstitiels* sont donc des déversoirs de la circulation sanguine et sont, dans l'imperméabilité expérimentale, le *siège d'une rétention*.

RÉTENTION DANS LES TISSUS (**24**).

Dans les 3 expériences où nous avons fait le dosage au bout de 24 heures, le foie contenait pour un même poids une proportion de ferrocyanure double de celle du sang; les muscles, la rate, le cerveau même et le poumon, les glandes salivaires, après coagulation, filtration et coloration du liquide par le perchlorure de fer, donnaient des proportions de ferrocyanure que nous évaluerons colorimétriquement de le feçon suivante :

Sang	1
Foie.	2
Muscles.	1/3
Rate.	1/2
Glandes salivaires	3/3
Cerveau et poumon.	1/8

De plus, au bout de 48 heures, d'après deux examens que nous avons faits, la presque totalité du ferrocyanure semble s'être localisée dans le foie qui le déverse dans l'intestin.

Lapin. Injection de 30 cgr.		
Foie	48 heures.	Quantité répondant à environ 22 cgr.
Sang	—	Traces répondant à 1 cgr environ.
Muscles	—	Traces absolument imperceptibles.
Cerveau	—	Traces —
Rate	—	Traces.
Matières fécales	—	Quantité notable non dosée.

Les résultats de la seconde expérience sont sensiblement identiques.

ÉLIMINATION SUPPLÉMENTAIRE.

Si le foie est, comme l'indiquent à la fois le dosage et l'examen de la bile, le grand éliminateur des substances telles que le ferrocyanure de potassium, il n'est pas le seul. La salive contient, au bout de 24 heures, des traces évidentes de ferrocyanure; la sécrétion lactée, chez une chienne en lactation que nous avons examinée, en contient des proportions notables. Il en est de même du liquide de lavage de l'estomac.

Et les matières fécales sont très riches en ferrocyanure d'abord parce qu'elles contiennent de la bile, de la salive, du suc gastrique, ensuite parce que la muqueuse intestinale elle-même sert de voie d'élimination à une certaine partie du ferrocyanure injecté.

Je m'en suis rendu compte par l'examen histologique et la coloration de la muqueuse par le perchlorure de fer.

La méthode histochimique est d'une précision infiniment plus grande que la méthode chimique pour ce genre de recherches, surtout quand il s'agit de substances aussi faciles à déceler que le ferrocyanure de K.

C'est ainsi qu'on peut pourchasser en quelque sorte le ferrocyanure au bout de 24 et 48 heures même, jusque dans la cellule hépatique où il apparaît sous forme de petits grains ou de masses d'un bleu franc absolument caractéristique.

Telle est, après l'étape sanguine et l'étape interstitielle, l'étape cellulaire et l'élimination supplémentaire.

Le ferrocyanure n'est que difficilement détruit par les cellules des tissus. D'autres substances qui se comportent de façon à peu près analogue dans mes expériences sont au contraire brûlées par les cellules. Leur disparition ne tient donc pas seulement à une élimination prolongée, mais bien à une combustion véritable : c'est ainsi que le glucose injecté s'accumule et disparaît.

En résumé, après ligature des pédicules rénaux, le sang, malgré la suppression de la grande voie d'élimination, a tendance à se débarrasser de tous les produits retenus, que ces produits appartiennent à sa composition même ou qu'ils aient été artificiellement introduits.

Il répartit dans tout l'organisme, en les diluant, les substances douées d'un pouvoir osmotique considérable; il répartit aussi d'autres substances telles que le ferrocyanure, le bleu, d'abord dans tous les liquides et plasmas interstitiels, puis dans les cellules mêmes de certains organes plus spécialement destinées à les accumuler.

Là, ces substances sont fixées, transformées, éliminées en nature ou simplement retenues.

Ces différentes étapes, étape sanguine, interstitielle, glandulaire, ces différents mécanismes, dilution, répartition, fixation, transformation, élimination supplémentaire, sont les étapes et les modes de régulation du milieu sanguin au cours de l'imperméabilité complète de la glande rénale.

C'est dans les tissus eux-mêmes que s'accumulent ces substances, qu'ils peuvent, suivant leur nature, fixer, éliminer ou détruire.

CONCLUSION (67).

Ces recherches n'ont pas seulement précisé la nature des actes régulateurs de la composition sanguine; elles ont apporté une contribution à l'étude de l'imperméabilité rénale et de celle des œdèmes. Elles ont montré toute l'importance de ce *système lacunaire* sur laquelle M. Achard est encore revenu tout récemment.

La lymphe des tissus peut être considérée comme le produit de sécrétion d'une série de systèmes lacunaires.

Les espaces interstitiels qui la forment réalisent dans leur ensemble un énorme champ d'épandage prêt à recevoir le trop plein du sang, et aussi pour chaque tissu un véritable appareil d'excrétion particulier.

Ce système est soumis à un quadruple ensemble de forces : mécaniques, nerveuses, physiques et vitales. Il varie avec l'intensité de ces forces mêmes. Et ces divers facteurs agissent à l'état normal et pathologique.

La composition des liquides interstitiels de chaque tissu varie aussi avec la perméabilité de l'appareil endothélial.

Le système interstitiel fonctionne seul chez les animaux inférieurs. Au fur et à mesure du perfectionnement de l'être, les divers éléments qui le constituent se sont branchés sur des voies d'excrétion plus considérables, et un organe spécial s'est différencié, le rein, qui résume l'excrétion de tout l'organisme.

La fonction d'excrétion s'accomplit donc à la fois pour chaque organe dans les tissus, et pour tout l'organisme dans le rein.

L'élimination de déchets se fait en deux étapes : une étape interstitielle et une étape rénale; la lymphe est donc le liquide d'élimination de chaque tissu, comme l'urine est le liquide d'élimination de tout l'organisme, et l'extrême complexité du fonctionnement du rein ne fait qu'achever la sélection des produits commencée dans les tissus.

La synergie fonctionnelle des actes de la sécrétion lymphatique et des actes de la sécrétion rénale est d'ailleurs manifeste, et l'on voit toujours à l'état normal les variations de l'une retentir par l'intermédiaire du sang sur le fonctionnement de l'autre.

Ainsi se trouve constitué cet « équilibre rénolymphatique » sur lequel Koranyi avait déjà attiré l'attention, et qui assure dans l'organisme normal et pathologique le fonctionnement de l'appareil d'élimination.

IV. — LA RÉTENTION CHEZ L'HOMME

a) LES PROCÉDÉS D'EXPLORATION (29-46).

Épreuve des chlorures et épreuve du bleu.

L'étude de la rétention chez l'homme s'éclaire de ces résultats expérimentaux.

Au cours de l'anurie, qui est le pendant de l'imperméabilité expérimentale, on retrouve les mêmes azotémies, la même dilution du sang, la même hydratation des tissus, la même rétention chlorée sans accroissement du pourcentage du chlorure de sodium, parce qu'elle est masquée par la dilution même.

Les néphrites, à des degrés divers et variables avec les lésions qui les provoquent et les syndromes qu'elles réalisent, donnent des résultats assez constants. Et il n'est pas jusqu'à l'asystolie et aux maladies infectieuses qui ne puissent présenter un syndrome physicochimique analogue, bien que, dans ces affections, la maladie soit différente et la cause de la rétention plus générale et complexe.

On peut dans ces divers états, dans lesquels la rétention est un phénoméne commun, instituer deux procédés d'exploration. L'un que nous avons appelé l'épreuve des chlorures, l'autre l'épreuve bien connue du bleu de méthylène.

Qu'il s'agisse de néphrite ou d'anurie, à des degrés variables, d'asystolie, d'infection, voire d'intoxication passagére, l'épreuve des chlorures, c'est-à-dire l'ingestion de 10 gr. de NaCl, donne les mêmes résultats : le chlorure de sodium ne passe pas dans l'urine ou n'y passe qu'en proportion infime; le taux s'en accroît dans le sang mais de façon passagére, car cet accroissement est vite effacé par une dilution que peuvent apprécier le dosage de l'albumine et la numération globulaire.

Quant au bleu de méthyléne dont l'élimination est assez parallèle à celle de l'urée, au salicylate, à l'iodure, leur élimination par les urines est nettement retardée ou réduite, quoiqu'elle le soit de façon souvent passagére dans les asystolies et les infections aussi bien que dans les néphrites.

b) L'ŒDÈME (67-85).

Nous avons posé en principe que la *rétention de substances salines est une cause importante d'œdème.*

Le chlorure de sodium en excés, particuliérement, prend de l'eau là où il peut et imbibe les tissus d'eau salée.

Ainsi se réalise l'œdéme : œdéme latent, presque histologique dans les états passa-

gers; perceptible et vraiment clinique dans les états plus durables. Mais le chlorure de sodium ne paraît pas la cause exclusive de l'œdème car d'autres substances salines peuvent aussi participer à sa formation.

Pathogénie de l'œdème. Rôle des substances salines et du chlorure de sodium. L'œdème nous est donc apparu comme le *résultat de l'accumulation dans les tissus d'un excès de molécules salines*, et par molécules salines nous entendions non seulement le chlorure de sodium dont nous nous étions servis pour nos expériences, mais toutes les substances stables à tension osmotique élevée.

Notre théorie a reçu confirmation des recherches de M. Widal et de ses élèves; mais, dans leurs études si complètes, ces auteurs ont fait jouer au NaCl un rôle prédominant et exclusif, que nous avions peine à admettre.

L'œdème se produit d'ailleurs non seulement au cours des néphrites, et surtout des néphrites épithéliales, mais encore au cours de l'asystolie et des maladies infectieuses. Nous avons vérifié l'exactitude de la proposition de M. Chauffard, à savoir qu'une injection salée faite à un infecté peut entraîner de l'œdème. L'ingestion de sel par un asystolique ou un infecté augmente la quantité des liquides épanchés (pleurésie, hydrothorax, ascite), le sel ne pouvant s'accumuler dans les espaces lymphatiques que grâce à une quantité proportionnelle d'eau de dilution.

Nous n'insisterons pas sur la portée pratique de ces constatations qui sont comme la base physiologique de la cure de déchloruration si magistralement préconisée par Widal.

L'œdème peut être produit aussi par une ingestion excessive d'eau. Dans les cas que nous venons de considérer, l'hydratation des tissus est la conséquence de la rétention saline. Par un mécanisme que nous nous sommes efforcés de mettre en évidence, l'accumulation de molécules s'accompagne d'une rétention proportionnelle d'eau de dilution. Mais la rétention de l'eau peut se produire du fait simple d'un obstacle à son élimination normale Il est un certain nombre d'observations où des malades ont fait de l'œdème des membres inférieurs au cours des maladies, grâce à l'absorption intempestive de liquides non salés ou de tisanes. Nous avons pu observer de ces faits dans l'asystolie, dans la fièvre typhoïde, et pu mettre ainsi en évidence l'influence hydropigène de l'ingestion immodérée d'eau.

L'origine de l'œdème n'est pas exclusivement rénale. On a discuté la question de savoir si, dans tous les cas de rétention, la glande rénale jouait le rôle prédominant. Frappé de l'existence de rétention chlorurée dans les néphrites épithéliales, M. Widal a localisé dans le rein la cause de la rétention chlorurée. Avec M. Achard nous avons fait intervenir un facteur interstitiel en nous appuyant sur nos expériences personnelles et sur nos observations cliniques; nous avons localisé dans les tissus, c'est-à-dire en dehors du rein, la cause même de ces rétentions. Tantôt il s'agit d'un trouble circulatoire, c'est-à-dire d'une augmentation de pression interstitielle, tantôt d'un trouble

nerveux, tous phénomènes qui permettent l'exosmose et gênent la résorption interstitielle; tantôt enfin, il s'agit d'une accumulation de substances toxiques ou de produits à grosse molécule, qu'une quantité d'eau salée plus ou moins considérable vient diluer et peut-être neutraliser dans les tissus.

L'œdème peut être du a une lésion des cellules des tissus. Il s'agit dans ces diverses variétés d'œdèmes, d'œdèmes en quelque sorte libérateurs, en ce sens qu'ils soustraient au sang l'excès de substances qui l'encombrent. Dans un article sur les *hypersécrétions lymphatiques*, nous avons mis en relief une autre variété pathogénique : l'œdème que nous appellerons spoliateur, c'est-à-dire celui qui, dans le cas de lésions véritables des tissus, entraîne une rétention hydro-chlorurée, en quelque sorte primitive. Il nous a semblé que l'œdème de certaines néphrites subaiguës ressortait à cette pathogénie. Il résulte, à notre sens, d'une altération des cellules filtrantes et se montre comme la détermination du poison sur les capillaires interstitiels, comme la conséquence en un mot d'une *capillarite primitive* assez analogue à la glomérulo-néphrite.

Aussi avons-nous soutenu avec M. Laubry que dans bien des cas le chlorure de sodium était le témoin de la rétention plus qu' il n'en était la cause.

S'il existe donc des œdèmes osmotiques, il existe aussi des œdèmes par lésions directes des cellules et des éléments filtrants des tissus qui laissent passer l'eau chlorurée comme des filtres percés.

On ne connaissait pas à l'époque l'influence des lipoïdes, et les variations de tension des colloïdes dans la production de l'œdème.

c) Autres accidents produits par la rétention

L'œdème n'est pas le seul accident que puisse entraîner la rétention moléculaire au cours des maladies. La surcharge salée peut déterminer la dyspnée que nous avons observée chez les asystoliques à la suite d'ingestion de 10 grammes de chlorure de sodium. Chez les enfants nous avons vu survenir des vomissements abondants. Chez certains cardiaques, nous avons signalé des troubles corticaux qu'ont d'ailleurs également constatés MM. Merklen et Heitz et qui s'apparentent aux troubles pléthoriques indiqués par Andral dans quelques observations.

On voit aussi parfois l'hypertension oculaire et l'hypertension artérielle.

Hypertension oculaire (19). — Avec M. Achard nous avons vu passer le ferrocyanure dans l'humeur aqueuse en cas d'obstacle à l'élimination rénale. M. Cantonnet et moi-même avons étudié l'influence des surcharges moléculaires du sang sur les milieux de l'œil et constaté que l'hypertension oculaire en était fréquemment la conséquence. M. Cantonnet, sur notre conseil, a consacré sa thèse à cette étude et en a tiré quelques indications thérapeutiques intéressantes.

Hypertension artérielle. — Il nous a semblé que la pléthore était chez les brightiques et les diabétiques même une des causes de l'hypertension artérielle.

Les recherches de Mayor ont fait voir parallèlement l'influence excitante de certains sels sur les vaisseaux et la tension artérielle, et apporté ainsi une certaine confirmation à notre théorie. M. Ambard, attribuant au chlorure de sodium la part prépondérante dans cette hypertension, a montré dans un intéressant travail l'action hypotensive de la déchloruration.

Lésions cellulaires consécutives a la rétention moléculaire. — Tonolyse et toxolyse (78). — Il ne s'agit dans tous ces cas que de troubles mécaniques, les sels n'exerçant leur action nocive qu'au point de vue purement physique. Les éléments cellulaires, obligés à une déshydratation permanente pour diluer les substances qui s'accumulent autour d'eux, présentent des altérations plus ou moins durables (tonolyse). MM. Achard et Paisseau ont insisté ultérieurement sur ces lésions. Mais il est de ces substances qui exercent sur les cellules une action toxique véritable et parmi elles l'urée occupe la première place. Avec M. Achard nous avons pu constater que des éléments cellulaires plongés dans des solutions d'urée, même isotoniques, s'altéraient en quelques minutes alors qu'ils n'étaient pas sensibles au sulfate de soude, au sulfate de magnésie, au chlorure de sodium.

V. — LES PHÉNOMÈNES CRITIQUES ET LES CRISES HÉMATIQUES (61-66-96).

La libération de l'organisme malade se fait par la crise.

La crise est sudorale, intestinale; elle est surtout urinaire.

Cette crise urinaire est d'appréciation difficile chez l'animal; elle ne peut guère être étudiée que chez l'homme.

Elle termine toutes les maladies et a trois caractéristiques : augmentation de l'eau, des sels et de l'urée.

Elle est trop connue depuis M. Chauffard pour que j'y insiste. Ce que j'ai dit dans ma thèse fut repris et développé par Laubry dans un mémoire qui continue le mien.

L'urine critique est faite de tous les produits accumulés dans les tissus. J'ai cherché la preuve de cette expression des tissus vers le sang et du sang vers l'urine Et je l'ai trouvée dans l'étude de ce que j'ai appelé les phénomènes hématologiques précritiques ou les *crises hématiques*.

Qu'il s'agisse de maladie infectieuse ou d'asystolie, on constate souvent, et M. Chan-

temesse a vérifié le fait, la veille de la crise urinaire, l'hyperconcentration du sérum qui peut s'élever, au moins momentanément, à 0,62 ou 0,68.

En même temps on trouve dans le sang plus d'urée et plus de phosphore, et aussi parfois plus de sel.

Cette hyperconcentration est passagère : l'eau afflue avec le chlorure de sodium et la dilution s'apprécie ici encore par l'abaissement brusque des albumines totales et des hématies. Cette dilution mesure l'accumulation morbide. Le taux du chlorure pour

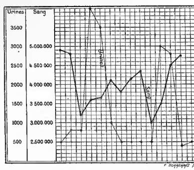


Fig. 5. — Asystolie mitrale œdémateuse.
Courbe inverse du volume des urines et de la dilution du sang.

cent reste identique ; mais, en raison de cette dilution, on peut estimer que sa proportion totale est accrue.

La dilution est surtout marquée dans les asystolies œdémateuses où l'abaissement du chiffre des hématies peut être de 2 millions et celui de l'albumine totale de 10 à 15 grammes. Elle est moins patente et fractionnée dans les résolutions lentes des maladies.

Parmi les substances que l'on trouve à ce moment en excès dans le sang, la plupart viennent des tissus où elles étaient accumulées et retenues.

La preuve en peut être donnée expérimentalement.

Le sel qu'on a pu faire ingérer pendant la maladie est éliminé en masse. Le bleu ou l'iodure que l'on a pu faire absorber s'éliminent en proportions considérables et totalement. Il existe des crises de bleu, substance introduite artificiellement dans l'organisme, comme il existe des crises de chlorures et d'urée.

Qu'il s'agisse donc d'imperméabilité rénale, d'asystolie ou d'infections, que le mécanisme de la rétention réside dans le rein ou dans les organes, dans un trouble circula

toire ou dans une imprégnation toxique, le sang, après un trouble momentané, cherche à retrouver son équilibre, et il le rétablit par la dilution, puis par la répartition dans les tissus des produits qui l'encombrent. Dès que survient la crise, cet équilibre se trouve à nouveau rompu par le passage des produits et de l'eau accumulés.

Une nouvelle dilution apparaît qui caractérise la *crise hématique*, et les divers émonctoires, surtout le rein, toutes barrières ouvertes, rejettent par les sécrétions et par l'urine les produits retenus et les déchets.

B. — ÉTUDES BIOLOGIQUES SUR LES CANCERS

Quelle que soit sa structure et quelle que soit sa localisation, le cancer provoque toujours dans l'organisme des troubles profonds de l'état général. Ces troubles sont groupés sous le nom de cachexie cancéreuse. Le cancer consomme des matériaux et élimine des déchets. Il frustre l'organisme des substances indispensables à son équilibre nutritif; il déverse dans le sang et les tissus des produits nouveaux qui encombrent les organes et surchargent les émonctoires. Plus intéressant certes que l'examen des urines, mais infiniment plus difficile, est l'examen du sang. Lieu de passage des produits éliminés, milieu nutritif des tissus néoformés il traduit son encombrement ou sa spoliation par un accroissement, une réduction de ses éléments normaux, voire par l'apparition d'éléments nouveaux et pathologiques.

I. — LES ALBUMINES (271).

A. — *Albuminose paradoxale* (276-330).

Je n'ai rien de personnel à dire sur la réaction, la coagulabilité, la sédimentation. En ce qui concerne le sucre j'ai vu souvent des augmentations de glucose dans le milieu sanguin chez l'homme et, chez la souris d'expérience, avec MM. Turpin et Zizine, des variations notables du rapport calcium-potassium sur lesquelles je reviendrai dans un instant. Mes recherches ont surtout porté sur les substances protéiques et je crois être un des premiers à avoir mis en évidence cette albuminose véritablement *paradoxale* si on l'oppose à la cachexie et à l'inanition des sujets et qui peut atteindre jusqu'à 110 0/00.

Cette albuminose paraît en rapport avec le volume même de la tumeur et surtout avec sa désintégration. Au lieu de l'étudier par des dosages chimiques, on peut le faire par la réfractométrie ; j'ai vérifié avec M. Ollivier, dans deux cas de néoplasme, cette augmentation de l'indice réfractométrique du sérum. Dans ces albumines, il y a souvent plus de globuline que de sérine et cette *globulinémie* ne vient pas des leucocytes puisque les tumeurs infectées n'en font pas toujours plus que les non infectées.

	Albumine totale.
Cancer très étendu de la face	86,50
— volumineux du sein	86,00
— du sein	68,80
— de l'utérus	89,18
— de la prostate avec hydrémie	73,25
— de la prostate	80,50
— de l'œsophage (inanition)	63,10
— de l'estomac	83,00
— de l'estomac	73,53
— de l'estomac	73,90
— du pylore	81,25
— du pylore	74,23
— du pylore (anémique)	65,00
— très étendu (inanition)	71,00
— du rectum	76,50
— du rectum	74,60
— nodulaire énorme du foie	87,50
— nodulaire énorme du foie	92,00
— du rein	110,00
— nodulaire du foie	84,50

	Sérum normal.	Sérum cancer du foie.	Sérum cancer gastrique.	Sérum cancer du sein.
Sérine	63 0/0	36 et 25 0/0	18 et 49 0/0	42 0/0
Globuline	36 0/0	64 et 75 0/0	82 et 51 0/0	58 0/0

B. — ***Parenté de ces albumines* (272-277).**

On a beaucoup discuté cette albuminose paradoxale; certains auteurs pensent pouvoir l'attribuer à la diminution de l'eau du sang. M. Roffo, dans plusieurs travaux, semble avoir confirmé à la fois sa fréquence et son origine. D'ailleurs, on peut trouver dans la comparaison des réactions anaphylactiques la preuve de la parenté des albumines du sérum et des albumines de la tumeur. On peut étudier ces réactions en injectant tantôt comme injection préparante, tantôt déchaînante, l'albumine du sérum ou l'albumine du néoplasme. Les expériences que j'ai faites avec M. Forestier nous ont montré qu'on pouvait dans ces cas obtenir des convulsions, des parésies et même la mort de l'animal.

Expériences.	Injection préparante.	Injection déchaînante.	Réaction.
1	1/2 cc. alb. sérum canc. gastrique.	1/2 cc. alb. de canc. gastrique.	Convulsions. Mort.
2	1/2 cc. alb. sérum canc. de cardia.	1/2 cc. alb. de canc. gastr.	Parésie transitoire.
3	1/2 cc. alb. sérum canc. estomac.	1/4 cc. alb. de tum. du sein.	0
4	1/2 cc. alb. sérum canc. du sein.	1/4 cc. alb. de canc. du sein.	0
5	1/2 cc. alb. sérum normal.	1/4 cc. alb. de canc. du sein.	0
6	1/2 cc. alb. de canc. estomac.	1/4 cc. alb. de sér. tum. sein.	0
7	1/2 cc. alb. de tum. du sein.	1/4 cc. alb. de sér. canc. est.	0
8	1/2 cc. alb. de tum. du sein.	1/4 cc. alb. de sér. tum. sein.	Mort.
9	1/2 cc. alb. de canc. du sein.	1/4 cc. alb. sér. normal.	0

C. — *Dosage des albumines des tumeurs* (333).

La même proportion de globuline et de sérine se retrouve très fréquemment d'ailleurs dans les dosages des tumeurs que j'ai faits avec M. Tonnet; je crois donc que l'on ne peut attribuer la richesse fréquente en globulines du sérum cancéreux à autre chose qu'au passage dans le sang des globulines de la tumeur. J'ai dit qu'elles ne sont pas toujours en rapport avec la suppuration de la tumeur; je ne crois surtout pas, à l'inverse de M. Filinski, que cette globulinémie dépende de l'altération du parenchyme hépatique. Elle fait en effet quelquefois défaut dans les cancers du foie. Elle n'y est en tout cas pas plus fréquente que dans les autres cancers et elle n'existe pas toujours dans les dégénérescence hépatiques qui, si l'hypothèse de Filinski était exacte, devraient certainement la produire.

D. — *L'azote du sang* (266-412).

A côté de ces albumines existe dans le sérum cancéreux une proportion assez considérable d'*acides aminés*; ce fait découle déjà des variations du coefficient azotémique qui s'abaisse souvent jusqu'à 0,50 au lieu de 0,70 chiffre normal. Il a été confirmé, dans des dosages peut-être plus électifs que les miens, par les recherches récentes de Ramond. Les acides aminés du sérum tiennent à deux causes : la transformation dans le milieu sanguin lui-même des albumines en acides aminés et, d'autre part, les transformations des albumines propres de la tumeur et le passage de ces acides formés dans le milieu sanguin. Les deux processus peuvent être vérifiés par la mise à l'étuve tantôt de la tumeur et tantôt du sérum. L'autolyse aseptique qui en résulte donne naissance, aussi bien dans l'un que dans l'autre cas, à une proportion de dérivés albumineux qui atteint 90 pour 100 de l'albumine totale.

ROS.	NOMS	DIAGNOSTICS	URÉE sanguine	AZOTE uréique.	AZOTE total.	DIFFÉRENCE	RAPPORT azotémique.
1	M.	Cancer du rectum	2,30	1,07	1,90	0,85	0,50
2	L.	Tumeur de la prostate 1er dosage . .	1,35	0,63	1,008	0,37	0,62
		— — 2e — . .	1,37	0,64	1,12	0,48	0,57
3	N.	Néoplasme gastrique.	1,00	0,46	1,58	1,12	0,29
4	G.	Néoplasme ulcéré de la joue	0,05	0,35	1,00	0,65	0,35
5	L.	Cancer de l'utérus.	0,62	0,29	0,90	0,61	0,32
6	G.	Cancer du pylore.	0,75	0,35	1,06	0,71	0,33
7	B.	— —	0,81	0,37	2,19	1,82	0,16
8	R.	Néoplasme cardio-œsophagien	0,21	0,00	0,72	0,63	0,12
9	B.	Ulcéro-cancer gastrique	0,30	0,14	0,67	0,53	0,20
10	D.	Cancer du pylore	0,58	0,27	0,41	0,14	0,65
11	B.	— de l'estomac.	0,35	0,16	1,34	1,18	0,11
12	C.	— du cæcum et du foie.	0,57	0,26	0 80	0,54	0,32
13	M.	— du foie.	0,62	0,28	0,93	0,65	0,31
14	R.	— du pylore.	0,41	0,19	0,57	0,38	0,33

E. — *L'érepsine du sang et des tumeurs* (270-275).

Il est évident que ce ferment est une érepsine. Elle a déjà été étudiée par Abderhalden. Mes expériences avec M. Faroy m'ont montré que cette érepsine était plus abondante dans le sérum des cancéreux que dans le sérum normal. Je ne crois pas, par contre, qu'elle ait, comme le supposait Abderhalden, une spécificité véritable; je crois plutôt à une adaptation de l'érepsine normale aux albumines qu'elle est appelée à réduire. Cette érepsine doit en partie se former dans le sang, mais elle existe aussi dans la tumeur où M. Robin a trouvé une forte proportion d'azote soluble.

Avec le sang, voici ce que nous obtenons :

	Avant.	Après 48 h.
9 c. c. de solution de peptone	0,036	0,056
+ 1 c. c. sérum normal	0,036	0,056
+ 1 c. c. sérum cancer estomac	0,036	0,086
+ 1 c. c. sérum cancer sein	0,035	0,084

Et voici ce que donnent les extraits de tumeur :

	Acides aminés	
	avant l'étuve.	après 48 h.
Solution de peptone pure	0,037	0,039
La même + 2 c. c. extrait tumeur de l'ovaire	0,036	0,042
La même + 2 c. c. extrait tumeur de l'estomac	0,036	0,045

Le ferment qui transforme les peptones en acides aminés est donc en quantité appréciable, mais faible dans la tumeur de l'estomac et dans la tumeur de l'ovaire; il est un peu plus abondant dans la première que dans la seconde.

F. — *Érepsine urinaire.*

J'ai bien souvent, spécialement avec M. Tonnet, et cela dès 1912, recherché l'érepsine dans les urines des malades. Cette érepsine, qui peut être abondante dans la grossesse, dans le goitre exophtalmique, l'est surtout dans le cancer. Elle paraît, n'était ses variations quantitatives, avoir les mêmes propriétés et donner naissance aux mêmes transformations, quelle que soit la maladie en cause.

II. — LES LIPOIDES

a) Les lipoïdes du sang.

J'ai étudié le taux des lipoïdes totaux du sérum cancéreux. En général, il est augmenté dans des proportions assez notables. Bien plus, si l'on pratique le dosage de la cholestérine, on se rend compte qu'elle est diminuée et que, en conséquence, le

rapport des lipoïdes totaux à la cholestérine se trouve singulièrement accru. Je n'ai pas fait de dosage de la lécithine, et quand je parle de lipoïdes j'envisage aussi bien les savons que les autres substances grasses.

b) *Rapport lipocholestérinique des tumeurs* (311).

Il est intéressant de comparer cette richesse en lipoïdes et cette insuffisance de cholestérine du sérum cancéreux au dosage de ces deux mêmes substances dans les tumeurs ; c'est ce que j'ai fait avec M. Tonnet. Dans les tumeurs, la richesse en lipoïdes totaux est d'autant plus considérable que la malignité de la tumeur est plus grande : mais dans la tumeur la cholestérine garde une proportion assez considérable, ainsi que le signalent certaines recherches des auteurs étrangers. Il est probable que les lipoïdes contenus dans le sang sont éliminés par la tumeur et que la cholestérine au contraire est consommée par elle.

III. — LES VARIATIONS RADIOTHÉRAPIQUES (358).

A l'hypothèse du passage des substances néo-plasiques, albumines et lipoïdes dans le milieu sanguin, je crois pouvoir apporter un nouvel argument catégorique : les variations produites par l'irradiation des tumeurs.

J'ai étudié cette question avec M. Tonnet et constaté les modifications suivantes : d'une part l'augmentation du sucre du sang, d'autre part l'augmentation des albumines et des lipoïdes.

L'augmentation du sucre du sang peut atteindre jusqu'à deux grammes et paraît porter plus sur le sucre protéique que sur le sucre libre. Nurnberger a attribué cet accroissement du sucre qu'il a également constaté à la destruction des lymphocytes. C'est une erreur puisque les lymphocytes contiennent fort peu de sucre et qu'il n'y a aucun rapport entre l'accroissement des lymphocytes et le sucre formé. Pour moi qui l'ai vérifié par l'examen même des tumeurs irradiées, c'est la *fonte du glycogène* qui fait l'augmentation momentanée du sucre, après les irradiations.

A la suite de la radiothérapie, le taux des protéines du sérum et spécialement de la globuline n'est pas seulement attribuable à la destruction des globules blancs. Il l'est aussi à la destruction des éléments cellulaires de la tumeur. Il en est de même des lipoïdes.

		Alb.	Sérine.	Glob.	0/0
M. Cancer intestinal.	Avant.	55	42	13	23
— —	Après.	67,5	47.7	19.20	29
P. Cancer abdominal et testiculaire.	Avant.	72,5	52,5	20	27
— — .	Après.	76	49	27	35
I. Cancer du rein.	Avant.	64	47	17	25
— — .	Après.	71,5	47,5	24	34
M. Cancer nodulaire du foie		60	44	16	26
I. Cancer miliaire du foie		55	39	16	29
C. Cancer massif du foie.		60	43	22	23

Les variations des ferments éreptiques destinés aux transformations de ces albumines sont assez inconstantes et n'obéissent, semble-t-il, à aucune règle; pourtant, en général, vers le cinquième jour, le taux des acides aminés s'accroît dans le milieu sanguin.

Une partie des conclusions que nous avons données a reçu confirmation des recherches de Knipffer, de Pesci, de Deniord qui ont constaté tantôt l'accroisement des protéines et des ferments protéolytiques, tantôt l'accroissement chez les irradiés des substances cholestériniques.

c) *Action de l'auto-hémothérapie* (324).

J'ai également recherché quelle pouvait être la conséquence de l'auto-hémothérapie chez les néoplasiques. Les résultats obtenus s'opposent à ceux de la radiothérapie en ce qui concerne aussi bien les ferments que les variations de l'érepsine.

Il ne me paraît donc pas discutable que l'augmentation dans le sérum des néoplasiques, de l'albumine et des lipoïdes, de l'érepsine et des produits azotés secondaires, dépende du passage dans l'organisme de ces produits eux-mêmes. Il reste à savoir quelles en peuvent être les conséquences pour l'organisme du cancéreux.

IV. — CACHEXIE ET ANÉMIE CANCÉREUSES (282)

On peut supposer que la cachexie des néoplasiques provient de l'insuffisance d'alimentation quand les cancers sont digestifs; de la rétention quand ils sont rénaux; de la suppuration quelle que soit leur localisation; mais on est en droit de dire aussi que le passage de ces différentes substances dans l'organisme peut, par une sorte de réaction anaphylactique continue, entraîner des troubles d'intoxication protéique constants et des accidents cachectiques; c'est là une hypothèse qui n'a peut-être pas encore reçu de démonstration absolue, mais qui s'accorde avec certaines constatations de M. Widal et qui trouve quelque appui dans des travaux récents de Giraud.

Quant à l'anémie du cancer de l'estomac, quelle que soit sa formule sanguine, elle peut être due encore à l'inanition, à une sorte d'aplasie médullaire, à l'existence dans le sérum, enfin, d'une substance hémolytique.

Toutes les recherches faites pour étudier l'action hémolytique du sérum néoplasique se sont, aussi bien dans les travaux des auteurs que dans mon laboratoire avec M. Thinj, Debray et Faroy, montrées négatives, mais il est une expérience dont les résultats, au contraire, furent nettement positifs et la voici. Nous avons précipité par l'alcool les albumines du sérum cancéreux et nous avons mélangé le précipité à des globules rouges lavés, tantôt seul, tantôt additionné de lécithine à 5 pour 100. Seules, ces albumines ne donnent aucune hémolyse; avec la lécithine, l'hémolyse est fréquente. Il nous a semblé avoir, dans cette expérience, réalisé quelque chose d'analogue à l'expérience

de Delezenne et Fourneau pour l'hémolyse du venin de cobra et nous nous demandons si le produit hémolytique du sérum des cancéreux n'est pas, comme le venin de cobra, actif parce qu'il transforme la lécithine en ses composants oléiques. Ainsi l'augmentation des lipoïdes du sang des cancéreux favoriserait l'anémie.

Et la diminution constatée de la cholestérine doit aussi favoriser cette anémie. Cliniquement, il est remarquable de voir que l'anémie du néo-plasique est à peu près exactement proportionnelle à l'abaissement de la cholestérine sanguine ainsi que le prouve le tableau suivant :

	Hématies.	Cholestérine.	Rapport.
	—	—	—
Cancer gastrique	3.500.000	1,70	0,38
— gastrique	2.600.000	1,50	0,28
— pylorique	1.640.000	1,05	0,25
— pylorique	1.300.000	0,95	0,20

In vitro, d'ailleurs, l'addition de cholestérine au complexe hémolytique protéolipoïdique empêche l'hémolyse de se produire.

Il est probable qu'une partie des phénomènes cytolytiques observés chez les néoplasiques est due au même processus. D'ailleurs Freund n'a-t-il pas attribué cette cytolyse à un acide gras spécial né de la transformation des substances du sérum ?

V. — LES RÉACTIONS CYTOLOGIQUES CONTRE LES CANCERS (27).

Quand on examine histologiquement une tumeur, on la trouve souvent remplie de sucs colorables tantôt par l'éosine et tantôt par la thionine et dont la nature est tantôt albumineuse et tantôt muqueuse. On pourrait croire qu'il existe un rapport entre l'intensité de cette sécrétion de la tumeur et sa composition chimique. J'ai bien souvent essayé de superposer les résultats de l'examen histologique et ceux de la chimie, mais ne puis vraiment donner de conclusion. Il est certain que les tumeurs les plus riches en sucs déterminent en général, mise à part bien entendu la question de suppuration, les plus fortes réactions polynucléaires. Avec M. Achard, j'ai montré, en 1900, que les tumeurs squirrheuses, au contraire, s'entouraient le plus souvent d'une couronne de lymphocytes. Enfin il m'avait semblé que les tumeurs épithéliales de nature particulièrement bénigne et non récidivantes, je l'ai dit à propos de cancer du col utérin, étaient particulièrement riches en éosinophiles. Des conclusions assez analogues ont été données par M. Rubens Duval.

A vrai dire il est difficile de les donner comme absolues et la question de la défense des tissus parasités par les néoplasmes est encore à l'étude.

*a) **Le rôle de la lymphocytose expérimentale provoquée*** (405-410).

Nous nous sommes particulièrement attachés, M. Turpin et moi, à l'étude des réactions provoquées chez la souris blanche et le rat par les greffes de sarcome et d'épithélioma. Contrairement à une opinion assez généralement répandue depuis les recherches de Burgess, de Da Fano et de Murphy, il ne nous a pas semblé que l'on pût établir entre la lymphocytose locale et l'évolution de la tumeur aucun rapport précis. Cette conclusion contradictoire ressort d'ailleurs également des constatations de Kellert et d'autres auteurs. Il n'y a d'ailleurs d'après nos expériences aucune diffé-

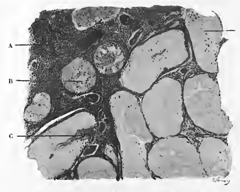


Fig. 6. — A. Le sarcome progresse dans l'intervalle des canalicules séminifères nécrosés B. C. Certaines cellules sarcomateuses pénètrent par places ces canalicules et colonisent dans leur intérieur.

rence appréciable entre la réaction lymphocytaire produite chez les rats par des greffes d'organes divers : rate, rein, foie, glande séminale et celle que provoque une greffe de tumeur quelconque. On peut même dire que la lymphocytose produite par une greffe de testicule est bien plus intense que celle que produit une greffe de sarcome. Nous avons donc tenté d'opposer à l'évolution d'une greffe de tumeur l'énorme lymphocytose provoquée par la greffe de glande génitale. Mais nous devons dire que la lymphocytose fut considérable autour des deux greffons placés côte à côte, mais quelle que soit la date respective des deux greffes successives ou simultanées, cette lymphocytose ne s'opposa nullement à l'évolution du néoplasme. Nous croyons donc pouvoir conclure

que la lymphocytose péri-cancéreuse est une réaction éphémère et assez banale et que l'on ne peut lui accorder un rôle actif dans la défense de l'organisme vis-à-vis des processus néoplasiques spontanés ou provoqués.

b) *Sur la généralisation élective de certains cancers* (394).

Dans une note communiquée à la Société du Cancer, M. Delbet insistait sur l'existence de certains cancers hémophiles, c'est-à-dire de cancers ayant une affection spéciale pour les tissus sanguins; les différentes recherches que j'ai faites, soit avec M. Turpin, soit avec M. Schulmann, me paraissent mettre en évidence cette affinité spéciale de certaines tumeurs pour certains tissus. Tout d'abord, il est remarquable de voir avec quelle rareté le cancer se propage au système nerveux. Cancer gastrique, cancer du

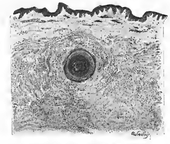


Fig. 7. — Nodule cancéreux sous cutané. La lésion s'est développée dans le derme et constitue un tissu très serré dont les cellules sont plutôt arrondies que polygonales. Au centre, on voit une artériole oblitérée par un caillot assez dense, mais où les cellules cancéreuses ne sont point reconnaissables.

sein, intestinal, la pénétration des cellules épithéliales dans le système nerveux est chose exceptionnelle. J'ai à plusieurs reprises montré des figures d'envahissement des filets nerveux et du tronc même du pneumogastrique par les banderoles épithéliales d'un cancer de l'estomac; j'ai même attribué, avec M. Forestier, à cette extension parfois très facile du processus néoplasique, l'apparition ou la durée de certaines crises douloureuses. Je ne doute pas qu'il y ait là une sorte de *tropisme positif*.

Le cancer des surrénales est un cancer assez rare, habituellement bilatéral, consécutif parfois dans une proportion faible au cancer de l'estomac; ce cancer des surrénales se produit très souvent lorsque le néoplasme gastrique s'est généralisé à la peau. Parmi les cancers secondaires de la peau, il y a lieu de distinguer ceux qui se généralisent par voie lymphatique et ceux qui se généralisent par voie artérielle. J'ai, avec M. Turpin, pris une observation fort intéressante où les noyaux sous-cutanés étaient

centrés par un thrombus artériel, au sein duquel on pouvait reconnaître des cellules cancéreuses; dans ce même cas, les capillaires sanguins sous-épicardiques et pararénaux étaient souvent atteints de néo-formations cancéreuses ; je crois que l'on peut voir dans cette observation anatomique la preuve d'un tropisme positif de certains néoplasmes pour les vaisseaux dont d'ailleurs Reichmann et Susuki ont donné quelques exemples assez démonstratifs.

VI. — TESTICULE ET CANCER (416).

Le rôle du terrain est considérable dans le développement des néoplasmes. Il ressort déjà de la prédisposition de certaines races et de certains individus et de l'immunité relative de certains autres; de la plus grande fréquence du néoplasme à l'âge moyen de la vie ; de l'influence des états physiologiques, comme la grossesse et la lactation et des diathèses comme la goutte et le diabète.

Il ressort encore des conditions de développement des greffes néoplasiques et de l'état réfractaire de quelques animaux.

A la prédisposition comme à l'état réfractaire prennent part tous les éléments de l'organisme ; mais, au premier rang de ces éléments, il faut placer les glandes endocrines.

L. Pearce et W.-S. Brown y ont longuement insisté dans de bonnes expériences, mais leurs conclusions ne sont pas définitives.

Et Loeb a spécialement étudié l'action de l'ovaire et a même donné une formule où le coefficient ovarien S s'associe à l'hérédité H, pour permettre la réussite de la tumeur : $H + S = C$.

Le testicule n'est pas moins intéressant à étudier que l'ovaire. Loeb a déjà avancé que la sécrétion testiculaire pouvait jouer un rôle dans le développement du cancer prostatique. Les deux ordres de recherches auxquels nous venons de faire allusion, greffe et castration, recherches en quelque sorte au négatif et au positif, peuvent lui être appliqués.

Le testicule est, par excellence, l'organe de la morphogénie de l'individu, l'organe du « modelage » ; c'est aussi le type le plus parfait et le plus actif de l'organe cytogénique.

C'est à ce double titre que nous avons pensé intéressant d'étudier son action dans le développement des tumeurs.

Pour l'apprécier, plusieurs méthodes se présentent à nous :

a) Les unes comportent l'étude du fonctionnement testiculaire chez les animaux ou les individus cancéreux;

b) Les autres, l'influence de la greffe testiculaire sur la réussite et l'évolution de la greffe cancéreuse de sarcome ou d'épithélioma, sur l'apparition du cancer du goudron;

c) Les dernières, la réceptivité au cancer spontané ou expérimental des animaux et des sujets castrés.

Les premières ne nous ont pas donné grands résultats.

Toutefois, la *conservation d'une activité spermatique intense* et l'*intégrité* absolue, sans aucun signe de sénilité des *cellules interstitielles*, nous ont paru dignes d'attention.

Les deuxièmes s'adressent surtout à l'animal. Elles n'ont point encore, à notre connaissance, été tentées.

Nous avons choisi des rats blancs et notre matériel d'étude a été le sarcome fusiforme du rat. Résultats négatifs. Le testicule meurt et la greffe prend. Les éléments

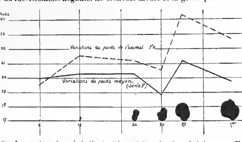


Fig. 8. — Les variations de poids du témoin et les variations de volume de la tumeur greffée. Les taches noires représentent le volume de la tumeur du 6e au 30e jour.

sarcomateux se greffent même sur la paroi des tubes séminaux au lieu et place des cellules spermatiques défaillantes

La greffe même contiguë d'un fragment important de tissu *testiculaire n'empêche donc point la réussite* de la *greffe sarcomateuse* chez le rat blanc.

C'est l'échec de ces différentes tentatives qui nous a amenés à recourir à la troisième méthode : la réceptivité au cancer des sujets castrés.

Il existe encore dans l'espèce humaine des eunuques et ces eunuques ne sont qu'exceptionnellement cancéreux. Chez l'animal, par contre, Sticker en 1902 semble avoir démontré que les animaux, hongres et bœufs spécialement, sont plus fréquemment cancéreux que les taureaux et les étalons.

Pour résoudre le problème, nous avons pris des lapins, des rats et des souris, et nous avons tout d'abord pratiqué chez eux la *castration totale*.

Nos expériences avec le goudron portent sur 10 lapins et sur 100 souris. Elles ne comportent encore aucune conclusion. Les animaux meurent souvent.

Toutefois, le *cancer du goudron chez les castrés évolue plus vite vers l'ulcération*.

Les greffes de sarcome portent sur 50 rats castrés et non castrés. Là encore point de conclusion possible.

Malgré la difficulté de l'intervention, malgré ses risques, nous avons donc surtout utilisé des *souris* blanches. Nous avons expérimenté sur 200 souris et nous leur avons greffé un *épithélioma mammaire*. Ici les différences sont notables.

La castration était faite par voie sus-pubienne.

Le déchet de l'opération est considérable : 50 0/0 à peu près exactement des animaux succombent de 8 jours à 3 semaines après la castration.

Pour tirer des conclusions précises, nous les avons groupés par âge et par portée, de façon à expérimenter sur des sujets de même résistance et de même qualité. Chaque série représente 6 à 10 animaux. Voici les résultats :

1° ÉTAT RÉFRACTAIRE. — Il existe après la castration un *retard du processus de résorption et de cytolyse* de l'élément cellulaire étranger.

La souris castrée résorbe plus lentement que la souris normale les greffes de tous les tissus.

2° ÉVOLUTION DE LA GREFFE. — Quand la greffe prend, l'accroissement en semble plus rapide chez la souris castrée que chez le témoin.

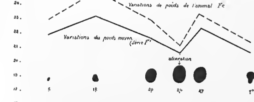


Fig. 9. — Les variations de poids de la souris castrée et les variations de volume de la tumeur greffée. Les taches noires représentent le volume de la tumaur du 6e au 30e jour.

L'ulcération se fait également plus tôt; dès le 24e jour, la plupart des tumeurs sont ulcérées alors qu'elles ne le sont qu'au 30e au maximum chez les témoins.

La régression de la tumeur est fréquente chez la souris castrée : elle s'affirme chez elle parfois dès le 24e jour, souvent au 30e, alors que l'accroissement continu est de règle chez les témoins.

3° CACHEXIE. — Enfin il faut considérer l'état général de l'animal. La souris castrée fait une chute de poids plus rapide, un amaigrissement plus considérable, une cachexie plus précoce.

La *souris castrée maigrit plus que la souris témoin.*

4° MORT. — La *mort est infiniment plus précoce chez les castrés* que chez les

témoins. Le nombre des cas de mort observés chez les premiers est de 20 0/0 au minimum avant le 30e jour, alors qu'aucun des témoins n'a encore succombé.

Tels sont les caractères de l'évolution de la greffe d'épithélioma chez les souris castrées.

Bien que certaines de nos conclusions soient un peu paradoxales, elles montrent l'extrême importance du testicule dans le développement des greffes néoplasiques et les variations que sa suppression apporte à leur évolution.

Elles témoignent donc au plus haut point de l'influence du terrain sur le développement d'un néoplasme.

Je vais essayer de donner quelques-uns des caractères chimiques de ce terrain en étudiant le *rapport calcium-potassium* des castrés et des non castrés, avant et après la greffe cancéreuse, dans les tissus de l'animal, aussi bien que dans la greffe elle-même.

SUR LE MÉTABOLISME DANS LE CANCER EXPÉRIMENTAL.

La question du métabolisme dans le cancer a été déjà fort étudiée; certains auteurs ont constaté que le métabolisme basal se modifiait dans les greffes néoplasiques. Beeb et Waterman ayant fait voir l'importance des variations du rapport potassium-calcium: leurs successeurs ont recherché l'action favorisante des sels de potassium sur les greffes expérimentales; Nègre a donné sur ce point une conclusion positive et aussi un peu plus tard MM. Troisier et Wolf. Sugiura a même effectué le dosage du potassium dans ces tumeurs greffées et constaté sa plus grande abondance dans les tumeurs à marche rapide. Il nous a semblé intéressant, à M. Turpin et à moi, en raison des modifications que fait subir à l'évolution des tumeurs greffées la castration chez les rats et les souris, d'établir le pourcentage calcium et potassium des animaux greffés aussi bien des castrés que des témoins. Voici les résultats que nous avons obtenus :

DOSAGE DANS L'ORGANISME.

	Calcium 0/0	Potassium 0/0	Rapport $\frac{K}{Ca}$
A. — *Animaux résorbant leurs greffes.*			
a) Castrés	0,94	0,26	0,29
b) Non castrés	0,72	0,35	0,48
c) Animal athrepsique	2,14	0,19	0,08
B. — *Animaux à greffes évolutives.*			
a) Castrés	0,70	0,27	0,38
b) Non castrés	0,64	0,24	0,38

DOSAGE DES TUMEURS.

a) Castrés.	0,167	0,40	2,4
b) Non castrés	0,04	1,51	36
—	6,15	2,46	16,6
c) Tumeur nécrosée.	0,75	6,25	8,3

De ces recherches, il semble donc bien ressortir la conclusion suivante, que le rapport calcium-potassium se trouve modifié notablement chez les animaux, du simple fait de la castration; que le potassium est plus considérable de beaucoup chez les non castrés que chez les castrés; qu'en un mot il existe au point de vue de l'aptitude au néoplasme un rapport évident entre la richesse potassique du terrain et le développement de la greffe; qu'enfin, sur ces terrains riches en potassium, richesse que la castration atténue, la tumeur se développe aussi plus rapidement.

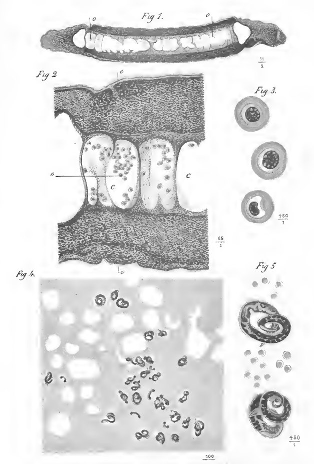
C. — SUR LA GLYCOGÉNIE ET L'ADIPOGÉNIE ANIMALES

I. — GLYCOGÉNIE

Depuis l'importante découverte de Claude Bernard l'attention des auteurs a été exclusivement fixée sur la glycogénèse hépatique et musculaire ; le foie et les muscles constituant pour la plupart des physiologistes les organes essentiels de la glycogénie animale, ceux du fonctionnement desquels dépend l'équilibre sucré de l'organisme. Quelle que soit l'importance du glycogène hépatique et musculaire, sa signification est surtout chimique. Au point de vue de la biologie générale, le glycogène apparaît comme une fonction cellulaire que possèdent, à des degrés variables, tous les tissus en *voie de prolifération* ou d'*accroissement rapide*. Cette conception qui fut celle de Rouget a été particulièrement développée par M. Brault et par moi-même. Elle trouve sa preuve d'une part dans les études du glycogène chez les êtres inférieurs; d'autre part dans l'étude du glycogène dans le placenta et les tissus de l'embryon ; en troisième lieu dans l'étude du glycogène des tumeurs et des cellules en activité.

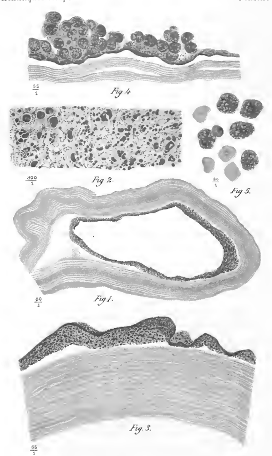
a) *La glycogenèse chez les parasites* (77-80-83).

La recherche du glycogène est difficile à poursuivre chez les représentants les plus rudimentaires du règne animal que l'on ne cultive pas avec facilité sur des milieux déterminés. Elle est, au contraire, aisée chez certains végétaux inférieurs tels que les myxomètes. Parmi ces végétaux, les uns sont microscopiques, d'autres plus volumineux ; certains jouissent d'une activité fermentaire marquée, d'autres sont parasites de l'homme. Qu'il s'agisse d'aspergillus, de mucor, de favus, la culture est aisée sur milieu sucré. Dans ces conditions tous les éléments contiennent du glycogène dans une proportion en général variable suivant la température même du milieu de culture. A ce point de vue, les levures se comportent différemment du penicillium. Séparés de leur élément nutritif ces éléments perdent leur glycogène par une sorte d'autophagie



En haut, un proglottis de tænia inerme vu à deux grossissements différents. A droite, 3 œufs glycogénés.
En bas, coupe d'un poumon de mouton atteint de strongylose et strongles vus à un plus fort grossissement.
On remarquera la proportion importante de glycogène contenue dans ces parasites.

MASSON ET Cie EDITEURS



En haut, 3 dessins représentent .
La coupe d'une membrane germinative de kyste des vertèbres avec d'abondants scolex; la même membrane vue à plat avec ses amas de glycogene; et les scolex plus ou moins glycogénés
En bas, une hydatide du foie avec sa membrane germinative vue à deux grossissement differents pour montrer la glycogenèse exclusive de cette membrane,

MASSON ET Cie EDITEURS

et l'on trouve du sucre dans le milieu ambiant. Dans tous les examens que nous avons faits, les proportions de glycogène dépendaient de deux causes : la nature hydrocarbonée du milieu et l'activité même du développement du parasite.

Lorsqu'on s'élève dans le régne végétal, l'amidon apparaît, se substituant au glycogène, mais jouant dans l'évolution de l'être un rôle assez identique. Lorsque l'on s'élève au contraire dans le régne animal, le glycogène n'existe plus uniformément dans tous les éléments cellulaires, mais se fixe avec élection dans certaines parties de développement plus actif.

1° LES SPOROZOAIRES.

J'ai étudié avec M. Brault le glycogène dans quelques organismes inférieurs. Tout d'abord je me suis occupé des *sporozoaires*, plus spécialement du psorospermium du lapin. Cet organisme, habituellement désigné sous le nom de coccidie oviforme, appartient au genre des tétrasporées ; son kyste se transforme en 4 sporoblastes. L'étude de la coccidiose dans le foie du lapin peut porter à la fois sur la coccidie nue et la coccidie enkystée ; quelle que soit sa forme, on la retrouve aisément dans les canaux biliaires où elle se développe dans les cellules épithéliales, puis en dehors d'elles. Ces éléments parasitaires dont la dimension varie de dix à quarante υ contiennent toujours un peu de graisse, mais surtout une quantité considérable de glycogène, les deux éléments ne se rencontrant en général point côte à côte. La réaction iodée nous montre en général des granulations glycogéniques très nombreuses dans tout le protoplasma de ces éléments. Ces granulations sont moins abondantes dans les coccidies adultes que dans les coccidies jeunes, intra cellulaires.

On sait quel rôle on a fait jouer aux coccidies dans la prolifération des épithéliums des voies biliaires. En général cet épithélium est atrophié, en tout cas il ne contient dans son intérieur jamais de glycogéne, ce qui témoigne de son inactivité réactionnelle.

2° LES VERS.

Nous avons étudié avec grand soin la glycogénèse chez les *vers*, tout d'abord dans le groupe des nématodes, les oxyures, l'ascaris et les strongles. La distribution du glycogéne dépend des mêmes conditions de développement, mais se trouve un peu différente chez ces différents animaux.

L'ascaris est constitué par un revêtement externe uniforme dans lequel on a décrit trois couches ; c'est dans la troisième seulement, couche génératrice munie de prolongements qui s'enfoncent dans les muscles sous-jacents, que se trouve le glycogéne. Plus loin, on trouve des fibres musculaires insérées au tube digestif et entre lesquelles circulent des liquides nourriciers. Dans tout ce tissu, on constate des quantités considérables de glycogéne dont les plus denses correspondent aux amas granuleux de Leuckart. Dans les organes génitaux, le glycogène existe dans tous les corpuscules

testiculaires ou ovulaires. On retrouve dans les cavités utérines de nombreux œufs mouchetés de glycogène. Parmi ces œufs, les mieux formés, enveloppés d'une cuticule albumineuse, se teintent à peine par l'iode.

Il n'y a pas grand'chose à dire des *oxyures* : quant aux *strongles*, leur étude chez l'animal parasité en plein tissu pulmonaire est assez intéressante ; les œufs à peine éclos du strongillus ruffescens, qui pénètrent dans les bronches de très faible calibre des animaux âgés, envahissent le poumon et se transforment aussitôt en embryons. Ceux-ci présentent une longueur de soixante-quinze à cent μ ; les embryons qui ont jusqu'à quatre cents μ de longueur sont nettement glycogénés et le contraste est frappant de la teinte brune des parasites et de la teinte claire du tissu pulmonaire périphérique. Chez les trichines et les filaires, les faits sont sensiblement identiques ; les embryons de filaria perstans ou nocturne que l'on retrouve dans le sang ne sont point glycogénés ; le fait tient sans doute à l'activité très faible de ces parasites qui gardent pendant longtemps encore cette forme larvaire.

Dans le groupe des *Cestodes*, nous avons étudié tout d'abord le tænia saginata. L'anneau de ténia, le proglottis, présente un aspect différent suivant son éloignement de l'extrémité céphalique. Les anneaux antérieurs sont peu organisés et remplis de glycogène d'une façon à peu près uniforme ; les anneaux plus adultes se creusent de cavités génitales. Le contour de ces cavités renferme des grains glycogéniques, arrondis, ovalaires, granus qui constituent parfois une substance diffluente au contour mal limité. Dans l'intérieur des cavités, on trouve des œufs entourés d'une légère coque glycogénée, ponctuée de taches brunes. Quand l'œuf est complètement développé, tel qu'on peut le retrouver dans les selles — et ceci s'applique au tænia saginata, au solium et au bothriocéphale — on ne voit plus dans l'intérieur de l'œuf qu'une tache brune très centrale, à contours découpés, constituée par trois ou quatre petites masses arrondies ou ovalaires qui constituent le vitellus avec ses vésicules embryonnaires.

Je n'ai pas étudié le ténia équinocoque mais seulement sa forme larvaire, la *vésicule hydatique* du mouton et de l'homme. Il est facile, après fixation par le formol, de préciser la répartition du glycogène dans ces kystes. L'enveloppe chitineuse du kyste n'en contient pas, mais la *membrane génératrice* en est uniformément parsemée.

Cette membrane, véritable plasmodium d'une ténuité extrême, sans différenciation cellulaire, examinée plus particulièrement à plat ou en coupe, contient des quantités innombrables de gouttelettes brunâtres dont la forme et le volume varient notablement. Dans certaines vésicules, on trouve des équinocoques, des scolex invaginés ou évaginés, dans l'intérieur desquels la couche iodée donne également une forte coloration Mais, fait intéressant, cette coloration n'existe pas dans le pédicule qui est un élément atrophique ; elle fait également défaut dans certains scolex hydropiques dont l'évolution bien étudiée par Dévé se fait vers une hydatide nouvelle.

Si l'on inocule sous la peau un de ces scolex, on peut, comme nous l'avons vu avec Dévé, suivre les différentes phases de sa transformation et constater au cent douzième jour une membrane interne très évidente dont la réaction iodée est caractéristique.

Quel que soit donc le parasite considéré, l'étude de la glycogenèse nous montre avec

netteté l'importance de cette substance dans le développement des organismes et des tissus actifs.

*
* *

3° LE SUCRE DES PARASITES.

Au point de vue chimique, le glycogène contenu dans tous les parasites peut atteindre des proportions considérables, puisque dans un ténia nous avons trouvé avec M. Meltière près de 16 gr. pour mille de matière glycogène. Ce glycogène se transforme en sucre lorsque le parasite subit un commencement de dissolution et de macération. Le fait est particulièrement patent lorsqu'on laisse pendant quelques heures macérer un corps de ténia dans de l'eau salée physiologique. Cette transformation témoigne de la présence d'une amylase, ferment qui existe aussi dans la membrane hydatique puisque le liquide hydatique contient souvent du sucre.

4° VALEUR DIAGNOSTIQUE.

Quelle que soit la destinée chimique du glycogène des parasites considérés, sa constatation peut aider au diagnostic de leur vitalité ; c'est ainsi qu'il fait défaut dans le botriocéphale mort et qu'il n'existe point dans les scolex hydropiques ou dégénérés. Il se fixe également avec élection sur les organes ou tissus de ces parasites qui subissent un développement très rapide ou qui présentent comme le vitellus de l'œuf une activité particulière. Nous trouvons donc dans l'étude expérimentale et comparée de la glycogenèse chez les animaux une base solide à la théorie que nous avons soutenue avec M. Brault que la glycogenèse est *une fonction cellulaire générale de tissus actifs*.

Nous trouvons encore d'autres preuves de cette hypothèse dans l'étude du placenta et des tissus de l'embryon, dans l'étude des organes générateurs, dans l'étude des tumeurs et des tissus inflammatoires.

b) ***Glycogène du placenta et des tissus de l'embryon*** **(22).**

Claude Bernard a montré l'extrême richesse des tissus de l'embryon en matière glycogène. Il y voyait une preuve du rôle joué par cette substance dans le développement de l'être vivant.

Avec M. Brault j'ai précisé, par des examens d'embryons d'âge différent, l'époque d'apparition du glycogène au fur et à mesure du développement des divers tissus et organes. Il nous a semblé que le glycogène marquait exactement pour chaque organe ou portion d'organe le moment de son développement le plus intense. C'est ainsi, par exemple, que les glomérules du rein se chargent de glycogène au 2e mois, l'uretère et

les tubes sécréteurs au 3e et au 4e. Dans cette étude nous avons pu mettre en relief un phénomène intéressant, celui de la glycogenèse extrêmement intense des plexus choroïdes dont le rôle dans le développement du cerveau apparaît ainsi considérable. Enfin, pour ce qui est des annexes de l'embryon : placenta, cordon ombilical, nous avons pu nous assurer que la glycogénèse placentaire, la glycogenèse des cellules de la gélatine de Wharton, ne dépassait guère l'époque où le placenta cesse de s'accroître, c'est-à-dire le 6e mois.

c) *Glycogène des testicules* (47).

Le testicule, qui est un organe cytogénétique de grande activité, contient de fortes proportions de glycogène.

J'ai fait sur ce point de nombreux examens chez l'homme et chez l'animal et je puis encore conclure aujourd'hui :

1° Le glycogène est constant dans les cellules du testicule normal du chien et de l'homme ;

2° Il occupe plus spécialement les cellules les plus internes, c'est-à-dire la couche des spermatides et des spermatoblastes ; il existe à l'état de granulations fines dans le liquide spermatique, mais disparaît du sperme dans les canaux excréteurs ;

3° Cette glycogenèse varie avec les conditions pathologiques.

Disparition *généralisée* au cas de ligature du cordon ou de l'artère spermatique ; persistance au cas de ligature du canal déférent seul.

Disparition généralisée au cas d'injections de microbes virulents ou de toxines actives dans l'artère spermatique ; partielle au contraire et sans doute passagère au cas d'injections de toxines ou de microbes de virulence moindre.

Disparition *en îlots* au cas de piqûre de la glande. Disparition en îlots également au cas d'injections de bacilles de Koch ; la glycogenèse disparaissant dans les tubes proportionnellement à l'envahissement de l'organe par le bacille de Koch ; apparition dans ce cas de glycogène dans les tubercules jeunes du testicule comme dans les tubercules jeunes de tous les organes et particulièrement du foie ;

4° Le glycogène du testicule est sans doute détruit au fur et à mesure de son élimination dans l'intérieur des tubes par le ferment amylolytique que contient l'organe ;

Deux hypothèses, entre lesquelles il est assez difficile de se prononcer, nous paraissent pouvoir expliquer la glycogenèse du testicule :

Dans l'une, la glycogenèse est considérée comme l'indice de l'activité de la glande, comme l'indice du travail d'hyperformation cellulaire dont elle est constamment le siège. Il y aurait là un phénomène analogue à celui que l'on observe dans les cellules actives des néoplasmes à développement rapide, et des tissus de l'embryon, et justiciable de la même interprétation.

L'absence de glycogène dans le testicule actif de certains animaux, tels que le cobaye, le lapin, ne suffit pas à faire rejeter cette hypothèse.

Plus grande est l'objection tirée de la présence du glycogéne dans les testicules où la spermatogénèse fait défaut. Mais il est possible d'admettre que la formation cellulaire, l'activité fonctionnelle persistent, intenses, alors qu'il n'existe pas de spermatozoïdes.

Dans l'autre hypothése, les deux fonctions du testicule, spermatogénése et glycogénése seraient deux fonctions parallèles, mais indépendantes, comme le sont les fonctions biligénique et glycogénique du foie. Toutes deux seraient des manifestations de l'activité de la glande testiculaire ; l'une de l'activité de sa sécrétion externe, l'autre de l'activité de sa sécrétion interne.

Dans l'ovaire (59) la glycogenèse est moins marquée, mais elle se localise aussi de façon très élective.

On peut la constater dans des régions d'ailleurs variables suivant l'époque considérée. Dans le follicule de de Graaff, le glycogène existe dans les cellules de revêtement, mais on ne le rencontre dans l'ovule que dans les premiéres phases de son développement; l'ovule adulte en est absolument dépourvu. Par contre, dans le corps jaune qui est un organe nouveau, tous les éléments cellulaires contiennent, à côté de graisse et de lutéine, du glycogéne à l'état de traces très évidentes.

d) — *Glycogène des tumeurs* (34).

Je ne reviendrai pas sur la glycogenése des tumeurs si bien étudiée par M. Brault. Je dirai simplement que les dosages chimiques que j'ai faits avec M. Meillère m'ont permis de vérifier l'extrême richesse glycogénique des tumeurs malignes et parfois celle des ganglions cancéreux qui peuvent contenir jusqu'à 7 et 8 pour 1000 de glycogène.

La transformation de ce glycogène en sucre, sous l'influence de la radiothérapie, est probablement, comme je l'ai indiqué avec M. Tonnet, une cause importante de la glycémie et même de la glycosurie des cancéreux irradiés.

e) — *Glycogène des tissus inflammatoires* (51).

Dans les tissus inflammatoires, le glycogéne est en général moins abondant, mais cependant il peut se rencontrer dans les phases initiales de développement des néoplasies inflammatoires à marche rapide. Avec M. Esmonet, j'ai déterminé des infections granuliques du foie et du testicule et retrouvé dans toutes les cellules des tubercules ainsi formés des granulations glycogéniques très nombreuses.

Le fait a été observé à nouveau par M. le professeur Lannelongue et nous-même sur un poumon de chien.

M. Brault l'avait déjà signalé et il a été également observé par M. de Nittis.

Il est à remarquer, en outre, que, au voisinage des foyers irritatifs ou même des tumeurs, certains éléments épithéliaux en réaction de défense active se chargent de glycogène, indice encore de leur multiplication et de leur activité.

f) — *Glycogène du sang* (51).

La recherche du glycogène dans le *sang* a été tentée par de nombreux auteurs. Je n'y insisterai pas, bien que je l'aie assez longtemps étudiée.

Elle n'a jamais donné, au point de vue chimique, de renseignements bien intéressants. L'examen histologique est plus facile et donne des résultats plus probants. J'ai remarqué que les leucocytes polynucléaires se chargeaient de glycogène dans toutes les maladies phlegmasiques ou suppuratives, mais parfois pendant un temps très court. Cette glycogenèse peut dans une certaine mesure servir au diagnostic, puisqu'elle fait défaut dans la fièvre typhoïde et dans la tuberculose.

Lors des réactions leucocytaires intenses, les organes hématopoiétiques eux-mêmes donnent la réaction iodée caractéristique. Dans tout exsudat, qu'il s'agisse de pleurésie purulente, de pneumonie ou de méningite cérébro-spinale, les éléments polynucléaires sont abondamment glycogénés. J'en ai fait représenter des dessins très caractéristiques et montré, fait qui a été également mis en évidence par Sabrazès et Muratet, que la réaction glycogénique des éléments cellulaires des exsudats pourrait servir au diagnostic de la nature tuberculeuse ou non tuberculeuse des épanchements.

g) — *Glycogenèse des tissus adultes*.

Il est à peine besoin de rappeler la proportion importante de glycogène que contiennent la cellule hépatique et la fibre des muscles striés. Pour reconnaître le glycogène, nous avons employé successivement ou parallèlement deux méthodes : la méthode histologique, action de la gomme iodée, et la méthode chimique, précipitation par la liqueur de Brucke ou l'acétate de zinc.

LE CŒUR (54).

C'est par ces deux méthodes que, contrairement à l'opinion classique, nous avons fait voir que le cœur contenait lui aussi du glycogène ; sa teneur peut atteindre chez l'animal jusqu'à deux et trois pour mille. Elle augmente à la suite d'injections de sucre ou d'amidon dans les veines d'animaux. La répartition du glycogène dans le cœur se fait spécialement dans les éléments sous-endocardiques et dans les piliers où on peut le mettre en évidence sous forme de petits croissants brunâtres tout à fait caractéristiques. Il m'a semblé, dans des recherches récentes, mais je n'ose l'affirmer, que le glycogène se retrouvait dans le *faisceau de His*, même dans les cœurs de cadavres humains et cette constatation aurait encore une valeur pour démontrer l'extrême activité du faisceau de His dans le fonctionnement du muscle cardiaque.

QUELQUES VARIATIONS DE LA ZOAMYLIE HÉPATIQUE (58-125).

Je n'insisterai pas sur les variations du glycogène dans le foie. Les travaux de M. Roger ont montré le rôle important qu'il jouait dans la défense contre les infections et les intoxications. Je crois devoir ajouter cependant quelques éléments nouveaux que m'a apportés non point le dosage chimique, mais l'étude histologique. Qu'on *lie le canal déférent ou le canal cholédoque* comme je l'ai fait avec M. Esmonet, on fera disparaître le glycogène du foie ou de la glande séminale. Qu'on introduise dans le parenchyme des microbes virulents ou des *poisons* actifs, on chassera le glycogène qu'ils contiennent. Souvent parallèlement, ces poisons qui diminuent le glycogène sont capables d'augmenter notablement l'amylase hépatique et j'ai vu bien souvent avec M. Binet la proportion d'amylase croître en même temps que la quantité de glycogène diminuait. Cette action des subtances toxiques sur la glycogenèse hépatique ou plutôt sur la zoamylie peut se manifester dans des circonstances presque physiologiques et à la suite d'excitations qui n'ont rien de morbide. Si l'on donne à des animaux du chlorure de calcium, de sodium, de magnésium, on voit souvent diminuer momentanément le glycogène du foie; si on injecte dans leurs intestins ou si on leur fait prendre par voie buccale des *purgatifs salins*, comme le sulfate de soude, drastiques comme la rhubarbe, biliaires comme l'aloès, mécaniques ou surtout mécaniques comme l'huile de ricin, on constate la diminution très notable du glycogène hépatique concordant d'ailleurs avec une leucocytose polynucléaire abondante, une tuméfaction des éléments cellulaires et un accroissement marqué des granulations sidérophiles.

II. — ADIPOGÉNIE

La présence de granulations graisseuses dans une glande est souvent un des caractères de son activité. Beaucoup de glandes à l'état normal fixent ou produisent des matières grasses. Il y a quelque parenté, comme l'ont montré Seegen et Pavy entre le glycogène et la graisse et, dans les tumeurs, dans le foie, l'alternance de ces deux produits ou leur présence simultanée est un fait couramment observé.

La série animale nous offre de nombreux exemples de cette association ou de cette alternance.

Les œufs et les tissus des parasites animaux, spécialement des ténias, des oxyures, les scolex du kyste hydatique eux-mêmes sont successivement ou simultanément chargés de graisse ou de glycogène. Le foie contient graisse et glycogène, et, de même le testicule. Dans le développement de l'embryon humain, lorsque le tissu adipeux se développe, avant d'être vésicule adipeuse, la cellule est remplie de glycogène et dessinée par lui.

A. — *La graisse des surrénales* (31-405).

J'ai, je crois, le premier insisté avec M. Oppenheim sur la difficulté que l'on éprouvait à étudier la dégénérescence graisseuse des cellules de la surrénale du cobaye en raison de leur richesse en substances grasses à l'état normal. Mulon, Bernard et Bigart ont confirmé cette constatation et en ont fait le point de départ de recherches fort intéressantes sur la lécithine des cellules surrénales.

B. — *La graisse du testicule normal et pathologique* (52).

Le testicule est également une glande adipogénique.

Dès 1850, Leydig a signalé la présence de graisse dans les cellules interstitielles du testicule, mais il semble qu'il ait méconnu l'existence de matières grasses dans les cellules mêmes de l'épithélium séminipare.

Avec M. Esmonet j'ai étudié à l'état normal et pathologique la graisse des testicules et nous avons pu nous rendre compte de l'extrême richesse de cet organe en substances grasses.

Elles sont fort abondantes dans les cellules interstitielles, mais existent aussi dans les tubes spermatiques sous forme de granulations trés fines que l'on retrouve dans toute la lignée séminale et même dans le magma spermatique des conduits excréteurs et du canal déférent.

La graisse fait défaut dans le testicule des nouveau-nés et se retrouve à l'état de granulations plus fines et plus rares dans le testicule des vieillards. Aussi m'a-t-il semblé que l'adipogénie testiculaire marchait de pair avec l'activité de la glande génitale.

A l'état pathologique la graisse testiculaire subit deux ordres de variations : tantôt elle diminue ou disparaît, tantôt au contraire elle augmente mais prend des caractères un peu différents. J'ai fait à mes animaux des injections de toxines diverses, de microbes virulents, de naphtol, et j'ai pu constater non plus la surcharge ou la sécrétion graisseuse, mais la dégénérescence véritable des éléments séminipares. Chez l'homme au cours de la variole, de la dothiénentérie, des érysipéles graves, le même phénomène se produit.

Si on ligature l'artère spermatique ou le canal déférent d'un chien, on peut constater la disparition de la graisse des tubes qui se résorbe par les espaces conjonctifs péritubulaires.

Dans les cachexies lentes, la graisse du testicule diminue notablement et peut (cirrhotiques, tuberculeux) disparaître complètement.

Il est remarquable de voir la fonction adipogénique se maintenir à peu près intacte dans le testicule des cancéreux.

Comme l'ont montré Cunéo et Lecène, nous avons pu constater que la fonction génitale du testicule ectopique est considérablement ralentie : il contient seulement de la graisse dans ses cellules interstitielles alors que les éléments séminipares, en sommeil, en sont absolument dépourvus.

Nous avons cru pouvoir conclure de ces recherches qu'il existait un rapport manifeste entre l'activité testiculaire et la présence de graisse dans les cellules séminipares et que, par suite, la graisse était comme le glycogène, le témoin de l'activité spermatique.

C. — *La sécrétion graisseuse de l'hypophyse* (76).

Poursuivant mes études sur la graisse, j'ai étudié avec MM. Launois et Esmonet, le corps pituitaire. Nous avons été frappés de sa richesse en substances grasses.

Toutes les cellules des hypophyses normales contiennent de la graisse sous forme,

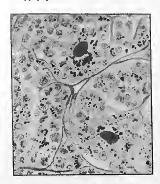


Fig. 10. — Coupe de l'hypophyse humaine examinée après action de l'osmium. On y voit des grains fortement colorés en noir, et des corps mûriformes.

tantôt de granulations fines, tantôt de corpuscules en partie transparents, en partie teintés par l'acide osmique auxquels nous avons donné le nom de *corps mûriformes* et qui résultent sans doute d'une sorte de diffluence de la granulation.

Les granulations graisseuses qui résultent de la fragmentation de ces corpuscules se retrouvent dans les vaisseaux de la glande et représentent bien un des éléments de la sécrétion hypophysaire de l'homme.

D. — ***La sécrétion graisseuse des plexus choroïdes*** **(81).**

Les auteurs qui se sont occupés des plexus choroïdes, les représentent à juste titre comme des éléments glandulaires. Les réactions dont ils sont le siège au cours des expériences de MM. Pettit et Girard, plaident en faveur de cette hypothèse. Un autre fait vient également la confirmer, c'est la présence de corps graisseux dans les cellules des plexus choroïdes de l'homme, du chien et du chat. Dans un travail sur l'anatomie et l'histologie des plexus choroïdes de l'homme, nous avons insisté sur la présence, au sein des cellules choroïdiennes, de granulations graisseuses et même de corps en rosace ou de *corps mûriformes*, fort analogues à ceux que nous avons signalés dans l'hypophyse. Ces corps apparaissent dans presque toutes les cellules des plexus. Le professeur Pick, de Prague, en a confirmé quelque temps après moi l'existence.

La graisse des plexus choroïdes est également abondante chez l'embryon chez qui elle prend part, avec le glycogéne, à l'édification du cerveau. Là encore il est intéressant de voir la coexistence des deux produits.

A l'état pathologique, cette graisse subit quelques variations : elle devient plus abondante, plus massive, elle encombre véritablement les cellules dans les infections et les intoxications graves. Les inflammations encéphaliques semblent avoir sur la sécrétion graisseuse des plexus choroïdes une influence manifeste.

Alors la graisse est moins *labile*. Elle se colore plus franchement par l'osmium et le Sudan et se fragmente en gouttelettes de volumes différents.

E. — ***La graisse des corps thyroïdes pathologiques*** **(77).**

Tous ces organes normalement riches en graisses subissent avec une facilité très grande la dégénérescence graisseuse. On peut, au cours de l'ictére grave, constater l'encombrement de leurs éléments cellulaires jusque-là dépourvus de graisse par de grosses granulations graisseuses. C'est un fait bien connu.

Ce qui l'est moins c'est que la rétention biliaire elle-même est capable d'entraîner une surcharge graisseuse non seulement du foie, mais, comme je l'ai montré avec Esmonet, du testicule, des plexus choroïdes, de la pituitaire, et de certaines glandes qui se chargent de graisse seulement à l'état pathologique.

Le corps thyroïde peut être pris pour type. Avec Esmonet j'ai étudié la graisse dans les corps thyroïdes pathologiques et vu avec quelle fréquence elle s'y accumulait. Les granulations, trés fines dans les états cachectiques et anémiques, tuberculose, cancer, anémie posthémorragique, deviennent volumineuses et dissimulent entiérement les cellules desquamées des alvéoles dans l'érysipèle, l'ictère grave, la pneumonie, l'urémie, etc

La fréquence et l'abondance de l'infiltration graisseuse de la glande thyroïde pathologique n'était pas signalée dans les traités d'histologie

F. — *Graisse des tumeurs*.

Il est des tumeurs très riches en graisse.

Ce ne sont pas seulement les tumeurs dégénérées, non plus que des tumeurs nées sur des organes normalement graisseux.

La graisse est habituelle dans la glande mammaire ; toutes les tumeurs du sein ne sont pas graisseuses. La graisse est exceptionnelle dans l'estomac et il est des tumeurs gastriques qui contiennent de la graisse.

Cette graisse peut être appréciée chimiquement. Avec Tonnet nous avons dosé les lipoïdes totaux d'une tumeur et constaté souvent des chiffres de 8 et 10 gr. pour 100 de partie sèche. Il nous a même semblé que pour un même organe et pour le sein tout au moins, la richesse en graisse était un facteur de malignité.

C'est d'ailleurs une conclusion à laquelle est arrivé M. Ménetrier après ses nombreuses recherches histologiques sur le cancer.

Les graisses des tissus non dégénérés sont des lécithines ou des lipoïdes voisins. Sans doute la cholestérine se teinte aussi en gris foncé par l'osmium et les dosages des tissus n'ont pas encore précisé la proportion respective de deux produits.

Dans tout organe riche en graisse il existe de la lipase. Les tubes sécréteurs du rein contiennent de la graisse en abondance, surtout chez le chat : l'écorce du rein est extrêmement riche en *lipase*. La pyramide n'en contient pour ainsi dire pas. De même on trouve de la lipase dans le corps thyroïde, dans le sein, dans le testicule.

En ce qui concerne le glycogène, tout organe, tissu normal ou pathologique, riche en glycogène, contient une *amylase*.

Cette amylase, je l'ai dit plus haut, existe dans les parasites, elle existe dans le foie, elle existe dans les tumeurs glycogénées. Certaines actions physiques en exagèrent l'activité comme les irradiations de l'ampoule de Röntgen.

Le dosage de ces deux ferments étant assez délicat dans les tissus il est difficile de savoir quelle valeur pronostique peut avoir, en ce qui concerne les tumeurs, les variations de l'une et de l'autre.

La méthode histologique est plus sûre. Elle permet, comme nous venons de le voir, des précisions touchant la biologie générale, le diagnostic et le pronostic.

D. — ÉTUDE ANATOMIQUE ET EXPÉRIMENTALE DES CAPSULES SURRÉNALES

I. — LES LÉSIONS EXPÉRIMENTALES

Exception faite de la maladie d'Addison, ou pour dire plus exactement, de la tuberculose capsulaire, l'étude des capsules surrénales est restée pendant longtemps dans le domaine de la physiologie ou de l'anatomie comparée.

Avec M. Oppenheim, qui leur a consacré ultérieurement sa thèse, nous avons étudié les lésions de ces glandes au cours des infections et des intoxications expérimentales.

A. — *Lésions des glandes surrénales dans quelques infections et intoxications expérimentales* (31).

La plupart des modifications du parenchyme capsulaire pouvant être rattachées dans un grand nombre de cas à l'altération cadavérique, nous avons eu d'abord recours à l'expérimentation chez l'animal pour déterminer, si possible, des lésions caractéristiques et en quelque sorte schématiques, dont nous pourrions ultérieurement rapprocher les lésions des glandes humaines.

Nous ne prétendons d'ailleurs pas avoir été les premiers à poursuivre cette étude. Dès 1898, Roux et Yersin, dans leurs belles recherches sur la diphtérie, ont signalé la congestion intense des surrénales au cours de l'intoxication diphtérique expérimentale chez le cobaye; MM. Charrin et Langlois ont étudié les lésions qu'on y trouve au cours de l'infection pyocyanique; M. Roger, celles de l'infection pneumobacillaire; enfin, M. Pettit, dans sa thèse, a apporté également une importante contribution à cette étude.

Les examens que nous avons faits chez le cobaye normal nous ont permis de préciser l'histologie de la glande, et de mettre en relief une constatation que d'autres auteurs ont ultérieurement confirmée et précisée, à savoir la richesse de la surrénale normale en substances grasses, et l'impossibilité où se trouve dans la majorité des cas

l'expérimentateur pour affirmer l'existence d'une dégénérescence graisseuse de la glande.

Nous avons injecté 34 animaux : 16 avec de la toxine diphtérique, 4 avec du pneumobacille, 6 avec de la toxine tétanique virulente, 8 avec du charbon. Il nous a paru

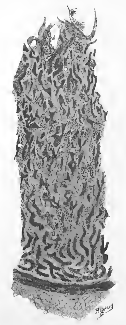


Fig. 11. — Coupe d'une capsule surrénale de cobaye injecté de toxine diphtérique. On remarquera la diapédèse intense de la région fasciculée et l'abondante hémorragie de la couche corticale

que les lésions observées après des temps variables étaient constantes, qu'il s'agisse de diphtérie, de tétanos, de charbon, de pneumobacillose.

Elles se rencontrent à des degrés très variables avec la virulence plutôt qu'avec la nature de l'agent infectieux.

Elles sont surtout congestives, puis hémorragiques, avec rupture capillaire. Quand

la congestion existe seule, on peut se demander si elle n'est pas l'indice de la suractivité fonctionnelle de l'organe, plutôt que d'une lésion vraie.

Ces congestions sont constantes dans les quatre séries d'expériences ; elles se présentent au maximum dans la diphtérie et l'infection pneumobacillaire, mais sont moindres dans le tétanos et le charbon.

Les lésions diapédétiques sont diffuses ou localisées. Presque toujours constituée par les polynucléaires qui font irruption hors des vaisseaux sanguins, la diapédèse ne produit pas de *nodules infectieux au sens propre du mot, mais des amas de cellules migratrices sans organisation*.

Ces foyers leucocytiques, peut-être, dans certains cas, ces abcès, nous ont paru

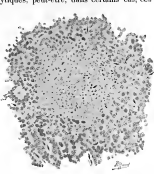


Fig. 12. — Un îlot diapédétique de la capsule surrénale d'un cobaye infecté de toxine diphtérique. Les cellules de la glande sont nécrosées et les leucocytes y sont assez uniformément répartis.

surtout fréquents dans les infections aiguës de courte durée, plus rares dans les cas suraigus.

La diphtérie est encore de toutes les infections celle où on les rencontre le plus fréquemment. Ils sont rares dans le tétanos, la pneumobacillose et même le charbon.

Le tissu conjonctif nous a paru, dans la plupart des cas, encombré de cellules migratrices polynucléaires. Dans le charbon seul nous avons noté un véritable *œdème* écartant les mailles du tissu.

Les lésions cellulaires sont très fréquentes. Au maximum encore dans la diphtérie, elles sont rares dans les autres infections.

Elles portent rarement sur toutes les zones et cellules de la glande.

En général, elles sont limitées, se disposent en foyers nécrotiques plus ou moins étendus et occupent la zone réticulée et fasciculée interne (zone des tubes radiés).

La couche glomérulaire est le plus souvent intacte. Elle est l'*ultimum moriens* de la glande.

Un certain nombre de nos animaux avaient été privés, par la décapsulation, d'une de leurs glandes surrénales, 15 jours avant l'injection de substances toxiques ou microbiennes. La glande restante était plus volumineuse et, en général, plus malade que celles des témoins. Ce fait mérite d'être mis en évidence ; il a été également constaté par M Charrin.

B. — ***Comparaison des lésions expérimentales et humaines*** (40).

Les quelques lésions principales que nous avait indiquées l'étude des surrénales au cours des infections expérimentales se retrouvent dans les maladies infectieuses aiguës.

Avec M. Oppenheim nous les avons recherchées dans la pneumonie, la broncho-pneumonie, la fièvre typhoïde, la dysenterie, les streptococcies, le tétanos, la diphtérie.

Les éléments nobles de la glande nous ont paru très altérés au cours de la diphtérie toxique et infiniment moins malades dans les autres infections.

Mais si les agents infectieux et toxiques de ces diverses maladies respectent souvent la cellule glandulaire, ils n'en parviennent pas moins à détruire partiellement la glande dans un grand nombre de cas par le processus de l'hémorragie. Les *raptus* sanguins que nous avons signalés dans une forte proportion de nos observations arrivent quelquefois à détruire, par compression et par dilacération, la presque totalité des trabécules et la capsule se trouve ainsi réduite à une coque glomérulaire entourant un magma sanguin au milieu duquel nagent, détachées de leur base d'implantation, des cellules qui ont perdu toute vitalité. On comprend que, dans des organes ainsi transformés, la fonction soit troublée tout autant que s'il y avait dégénérescence primitive des éléments glandulaires.

En dehors de ces lésions cellulaires et vasculaires l'infection détermine d'une manière à peu près constante une réaction leucocytique locale au niveau des capsules surrénales. Cette réaction se manifeste tout d'abord par une diapédèse diffuse d'éléments polynucléaires sortis des vaisseaux sanguins ; mais cette diapédèse polynucléaire ne se rencontre que dans les lésions aiguës de la glande et constitue, à proprement parler, des abcès.

Les nodules infectieux vrais se rencontrent dans les infections prolongées, pneumonie, variole, fièvre typhoïde. Ils sont constitués par des lymphocytes, quelques plasmazellen, de rares mononucléaires, et nous n'avons jamais vu de mononucléaires granuleux. Ces lésions ne varient pas avec la nature de l'infection en cause.

La *sclérose* péricapsulaire, corticale ou centrale de la glande est surtout imputable, croyons-nous, aux maladies ou irritations antérieures.

Ces trois catégories de lésions aiguës, subaiguës et chroniques caractérisent le groupe nouveau des **surrénalites**, et il appartenait dorénavant à la clinique de préciser quel pouvait être le rôle de ces surrénalites dans l'évolution des maladies infectieuses dont elles ne sont qu'une détermination, et quels symptômes plus ou moins précis pouvaient en être l'expression clinique. C'est à cette étude que MM. Sergent et Bernard

avaient consacré une partie de leurs travaux. Nous y avons apporté quelques recherches personnelles.

HÉMORRAGIES SURRÉNALES ET SURRÉNALITES (40).

Avec M. Oppenheim j'ai tenté d'esquisser les lésions anatomiques et les symptômes cliniques et de les superposer les uns aux autres. Nous avons tout d'abord décrit les *hémorragies surrénales*, qui constituent une des affections les plus fréquentes et les mieux étudiées et dont nous avons rappelé la constance au cours de toutes les affections hémorragiques, particulièrement le purpura; puis nous avons passé en revue les *surrénalites* aiguës, auxquelles on doit rapporter, au cours des maladies, certains symptômes tels que l'hypotension artérielle, la mort subite. Nous avons fait une étude aussi complète que possible des surrénalites *fibreuses* corticales, médullaires, diffuses et les surrénalites *hyperplasiques*, *miliaires*, nodulaires, adénomateuses sur lesquelles M. Letulle avait insisté. Nous avons consacré quelques pages aux *dégénérescences* telle que la dégénérescence pigmentaire, dont la localisation se fait presque exclusivement dans la couche glomérulaire, la dégénérescence amyloïde, qui est assez fréquente dans la tuberculose; nous avons étudié la capsule cardiaque et admis la possibilité d'une sclérose de la glande au cours des asystolies durables. Enfin la *syphilis surrénale* sous ces différentes formes, sclérose, gommes, syphilis de l'adulte ou du nouveau-né, a fait l'objet d'un chapitre spécial où les documents anatomo-pathologiques étaient naturellement plus nombreux que les documents cliniques.

Ces différents chapitres étaient pour la plupart à cette époque des chapitres d'attente, mais la connaissance plus approfondie des lésions des surrénales, les études de M. Sezary ont permis de les compléter.

C. — ***Réalisation expérimentale de l'insuffisance capsulaire*** (62).

Dans toutes les affections des glandes surrénales il existe deux ordres de symptômes: les symptômes capsulaires et les signes d'emprunt.

La clinique est le plus souvent impuissante à préciser leur origine, qui peut être d'ailleurs multiple et complexe : c'est ainsi que l'asthénie, l'hypotension de la tuberculose surrénale sont à la fois fonction de la localisation capsulaire et de la nature tuberculeuse de la lésion; c'est ainsi que les phénomènes péritonéaux, l'état syncopal peuvent être la conséquence de l'hémorragie et de la destruction de la glande.

Dans plusieurs notes successives nous nous sommes efforcés d'extraire du cortège symptomatique complexe des affections capsulaires le syndrome de l'insuffisance pure, sur lequel ont insisté en clinique MM. Sergent et Bernard.

1° INSUFFISANCE CAPSULAIRE PAR INJECTION DIRECTE DE POISONS.

Nous avons injecté dans les capsules surrénales des poisons nécrosants tels que l'acide chromique, l'alcool, nous avons procédé à leur destruction au fer rouge, mais, dans tous ces cas nous n'avons obtenu que des signes d'insuffisance aiguë. Dans quelques cas nous avons réalisé une destruction partielle; la résistance de nos animaux s'est trouvée diminuée à des infections ou intoxications atténuées auxquelles résistaient les témoins, et nous avons vérifié ainsi l'existence d'une *méiopragie surrénale* latente que les recherches cliniques permettaient de pressentir.

2° SYNDROME SURRÉNAL CHRONIQUE EXPÉRIMENTAL (**63-64**).

Désireux de résoudre le problème de la suppression lente et complète des fonctions surrénales, j'ai été conduit avec M. Oppenheim à injecter dans les capsules un poison susceptible de déterminer une destruction progressive du parenchyme glandulaire sans occasionner de réaction générale.

Les produits *toxiques* du bacille *tuberculeux* humain isolés et étudiés par M. Auclair, et dont M. Armand-Delille a fait une élégante application, nous ont paru répondre à cette double indication.

Avant d'avoir recours aux injections intracapsulaires de ces poisons, j'ai voulu m'assurer à nouveau de l'absence de toute réaction générale imputable à la diffusion dans l'organisme de l'extrait éthéré ou chloroformé.

A cet effet, j'ai pratiqué à diverses reprises sur le cobaye des injections intrapéritonéales de 18 à 22 centigrammes de chacun de ces extraits, délayés dans 2 centimètres cubes d'eau distillée.

Dans tous les cas, les animaux ont survécu et n'ont présenté qu'un amaigrissement insignifiant, malgré des lésions péritonéales diffuses.

La technique que nous avons adoptée est la suivante : l'animal employé a toujours été le cobaye; le plus souvent, nous avons pratiqué la laparotomie médiane pour mettre rapidement à nu les deux capsules, en refoulant l'intestin d'un côté puis de l'autre.

Le produit à injecter était, sous un volume donné, mis à évaporer puis pesé, enfin émulsionné dans une même quantité d'eau additionnée d'une trace de soude caustique. L'injection était faite à l'aide d'une fine aiguille introduite à plusieurs reprises en des points différents de la glande.

Sans entrer dans le détail de ces expériences qui ont porté sur vingt-deux cobayes, je résumerai brièvement les résultats obtenus.

J'ai pratiqué tantôt des injections de chloroformobacilline (sclérosante), tantôt d'éthérobacilline (caséifiante), tantôt des injections du premier produit suivies, après un laps de temps variable, d'injections du second.

Dans les trois séries d'expériences, j'ai obtenu une destruction à peu près complète des glandes surrénales. Dans la première série, des *scléroses* souvent diffuses des deux glandes avec semis de cellules géantes très abondantes, bourrées dans quelques cas de leucocytes polynucléaires. Dans la seconde série, de véritables *caséoses* totales, dans la troisième enfin, des *lésions mixtes* variables suivant l'action prédominante de l'un ou l'autre produit.

Les *symptômes* observés ont toujours été les mêmes : *amaigrissement* rapide, quelquefois énorme, allant à la perte des 2/5 du poids des cobayes, *asthénie* très accusée, se manifestant par l'immobilité des animaux au fond de leur cage, *refus des aliments*, *diarrhée*. La mort survenait du quinzième au vingt-cinquième jour.

La pigmentation mise à part, il est facile de voir que les phénomènes observés, dont *l'intégrité presque absolue des autres organes* ne peut donner l'explication, sont exactement ceux de l'insuffisance capsulaire chronique telle que la réalise la maladie d'Addison. J'ai donc obtenu expérimentalement une insuffisance surrénale lente dont les symptômes sont absolument superposables à ceux de l'insuffisance surrénale chronique chez l'homme.

Un dernier point est intéressant à mettre en évidence. La *résistance* de ces animaux dès le dixième jour après l'injection est à ce point diminuée qu'une intoxication phosphorée excessivement minime, qui ne détermine aucun trouble immédiat chez les témoins, les tue en cinq à sept heures. Il y a là encore une grande analogie avec ce que l'on observe dans les lésions capsulaires latentes de l'homme.

3° Lésions sanguines.

Les lésions sanguines ont toujours été très discutées. L'anémie n'est pas aussi accentuée dans la maladie d'Addison que le ferait supposer la cachexie des sujets. C'est un point que déjà Greenhow et Tcherkoff ont mis en lumière.

Les chiffres des hématies et de l'hémoglobine sont en général assez élevés ou voisins de la normale.

Cette polyglobulie relative existe aussi chez les cobayes auxquels on détruit les glandes surrénales par les poisons sclérosants du bacille tuberculeux. Elle s'oppose à l'hypoglobulie consécutive aux injections d'adrénaline.

Quant à la leucocytose, elle est modérée, souvent mononucléaire aussi bien chez l'homme que chez l'animal et l'éosinophilie est souvent assez prononcée.

4° Diminution de résistance aux infections.

L'altération des glandes surrénales, leur suppression ou leur destruction partielle diminue notablement la résistance de l'animal d'expérience aux infections ultérieures. Ainsi que je l'ai dit plus haut, la mort survient chez lui plus rapidement que chez le témoin avec des doses relativement faibles de produits toxiques.

J'ai fait sur ce point de nombreuses expériences avec M. Oppenheim qui mettent hors de doute cette action de la surrénale sur la résistance de l'organisme aux infections et intoxications. Je dois signaler cependant la résistance considérable d'un animal monocapsulé, fait paradoxal qui s'explique cependant par l'augmentation énorme de la capsule restante dont le volume et le poids dépassent le double de ceux des témoins.

La loi que nous avons posée, avec d'autres d'ailleurs, ne souffre pas d'exception chez l'homme. On connaît la mort rapide ou brusque des addisoniens à la suite d'une minime infection, surtout de ces infections qui portent surtout sur la surrénale comme les infections diphtériques, érysipélateuses ou typhiques.

5° SURRÉNALES ET VACCIN ANTITYPHIQUE (208).

J'ai même montré en 1916 combien étaient peu résistants vis-à-vis des vaccins antityphiques les sujets atteints d'insuffisance ou de débilité surrénale. Il est vrai que ces vaccins ont comme le microbe vivant une certaine élection pour les surrénales. La preuve nous est d'ailleurs apportée par l'expérimentation.

Une injection de quelques gouttes de T. A. B. ne détermine pas de lésions appréciables des glandes surrénales, mais une dose plus forte produit presque à coup sûr une congestion de la glande et même des hémorragies. Ces *hémorragies* ont tous les ceractères des hémorragies toxiques que Charrin et Langlois, Oppenheim et moi-même ont signalées dans plusieurs travaux : elles sont localisées dans la couche corticale et la couche spongieuse, atteignant même la couche pigmentaire et peuvent être du volume d'une tête d'épingle, c'est-à-dire visibles à l'œil nu. Chez un cobaye injecté 5 jours auparavant, une volumineuse hémorragie de la capsule droite était encore perceptible et de nombreuses cellules chargées de pigment ferrugineux colorable par le ferrocyanure en attestaient l'ancienneté.

Les autres organes étaient intacts, ce qui permet d'affirmer l'élection du vaccin pour la glande surrénale.

De ces expériences on peut conclure que l'injection de vaccin antiparatyphique doit être pratiquée avec les plus grandes précautions chez les sujets suspects d'insuffisance surrénale. Elle doit en tout cas être précédée ou accompagnée d'adrénaline qui m'a, comme à Lian, donné de bons résultats.

II. — L'ADRÉNALINE

Les premières recherches expérimentales sur l'adrénaline ont été faites par MM. Bouchard et Claude, MM. Carnot et Josserand, mais elles n'ont mis en lumière que l'œdème pulmonaire, la vasoconstriction énergique et la glycosurie.

a) ***Action sur le sang et les tissus*** (71-72).

Avec M. Crouzon, j'ai étudié l'action de l'adrénaline sur un grand nombre de lapins et porté spécialement mon attention sur les modifications sanguines, vasculaires et hématopoïétiques.

L'hyperglycémie est constante. Elle est en général proportionnelle à la diminution du glycogène hépatique. Si l'amylase hépatique s'accroît sous l'influence d'une injection d'adrénaline, l'amylase sanguine, comme d'ailleurs aussi la lipase s'abaissent notablement.

L'action de l'adrénaline sur les hématies est considérable. L'adrénaline est un produit anémiant. Elle abaisse de 500.000 à 1.000.000 d'éléments le taux des globules rouges chez un animal de 2 kilogrammes.

Les globules blancs s'élèvent parallèlement à 12, 15 et 20.000. Au moins dans les premières injections, l'augmentation porte sur les polynucléaires.

IMMUNISATION (74).

Les animaux, quoi qu'on ait dit, s'accoutument à l'adrénaline. Au bout d'un mois, après 7 ou 8 injections croissantes, un lapin peut recevoir sans aucun accident jusqu'à

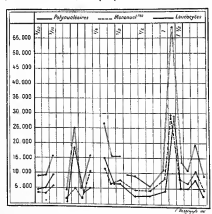


Fig. 15. — Augmentation des leucocytes et surtout des mononucléaires après des injections successives d'adrénaline au lapin.

1 milligramme 1/2 pour 2 kilogrammes de poids. Cette accoutumance est attestée par une hypoglobulie moindre et par une leucocytose de caractère différent.

Une mononucléose intense remplace la polynucléose du début.

Ces résultats sont importants, car ils permettent d'établir un rapport entre cette mononucléose progressive et l'immunité.

ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES.

L'examen des organes hématopoiétiques montre une augmentation des myélocytes des os et surtout des macrophages de la rate. La pulpe splénique est remplie de cellules chargées de pigments colorables en bleu par le ferrocyanure. La rate présente donc le type des rates hémolytiques.

L'adrénaline semble donc agir en excitant le pouvoir hématophage de la rate.

b) *Action sur le foie* (74).

Elle est aussi un excitant du foie.

Après quelques résultats contradictoires, je me suis assuré de la constance après 2 heures au minimum de la diminution histologique du glycogène du foie. Cette hypozoamylie qui précède la glycémie est en rapport avec l'augmentation de l'amylase du foie. Avec M. Binet, j'ai pratiqué dans des foies de cobayes et de lapins injectés d'adrénaline des dosages d'amylase et constaté son accroissement. Le fait a été vérifié par Piccoli.

c) ACTION SUR LE TUBE DIGESTIF (220).

L'adrénaline n'agit pas seulement sur les *fibres musculaires* des vaisseaux, elle paraît avoir également une action sur les fibres musculaires du tractus gastro-intestinal; j'ai étudié cette action avec M. Verpy, à l'écran radioscopique. Lorsqu'on examine à l'écran un sujet normal auquel on a préalablement injecté de l'adrénaline à la dose d'un mmgr. par voie sous-cutanée, on se rend compte que l'évacuation de l'organe s'accélère d'une demi-heure environ et que la traversée du gros intestin est infiniment plus rapide.

Les mêmes phénomènes ne se reproduisent pas quand on donne par la voie buccale au cours d'un repas la même quantité de ce produit.

L'adrénaline qui agit sur le glycogène hépatique agit aussi sur la *sécrétion gastrique*; il nous a semblé avec M. Verpy que l'adrénaline augmentait le coefficient chlorhydrique total et le taux de l'acide chlorydrique libre. Ainsi que l'a montré M. Hernando, cette hyperchlorhydrie peut varier avec la quantité du produit injecté et la façon dont il est injecté. Il y a dans l'action de l'adrénaline des résultats souvent

contradictoires qui peuvent être imputés non seulement à la dose, mais encore au retard ou à la précocité de la réaction. Cette action sécrétoire de l'adrénaline n'est pas toujours proportionnelle à son action sur la leucopédèse.

*d) **Adrénaline et mélanodermie.***

Des symptômes de l'insuffisance capsulaire de l'homme, un seul ne peut être réalisé expérimentalement chez l'animal : nous voulons parler de la mélanodermie. Aussi la pathogénie de la mélanodermie addisonienne est-elle à cette heure encore fort discutée. Contre l'origine surrénale qui a été soutenue par Brown-Sequard, Nothnagel, Riehl, Duclos se dressent les observations assez nombreuses de destruction capsulaire complète ou d'agénésie congénitale sans mélanodermie. L'origine nerveuse à laquelle plusieurs auteurs se sont ralliés trouve en partie confirmation dans les observations de Semnola, de Raymond, de Brault et Perruchet, dans lesquelles la pigmentation apparut par simple compression ou destruction des filets du sympathique péri-capsulaire.

J'ai cru devoir me prononcer pour une *théorie mixte*. Admettant l'influence du sympathique sur la pigmentation, je crois que la sécrétion surrénale est l'excitant normal et nécessaire du système nerveux dans son œuvre de régulation pigmentaire.

Cette théorie permet d'expliquer les faits actuellement assez nombreux et que j'ai observés moi-même, de régression de la mélanodermie addisonienne sous l'influence de l'opothérapie surrénale.

Il est probable, d'après les recherches que je viens de faire avec M. Ollivier, que la richesse en *acides aminés* du sang et aussi les variations du *soufre*, l'augmentation relative ou absolue du soufre non oxydé, jouent un rôle dans cette mélanodermie.

III. — L'ATHÉROME ADRÉNALINIQUE (73)

L'action de l'adrénaline sur les vaisseaux entraîne ainsi qu'on le sait des lésions graves. Presque simultanément, avec M. Josué, nous avons en effet constaté que l'adrénaline pouvait déterminer chez le lapin de l'athérome, des anévrismes aortiques et même, croyons-nous, des lésions d'infarctus dans un grand nombre d'organes (cœur, reins). L'athérome porte sur la *tunique moyenne* et se localise presque exclusivement sur la portion thoracique et abdominale de l'aorte.

Les recherches de Josué et les nôtres ont été confirmées dans une série de travaux de Ziegler, de Josserand, de Baylac, de Marini, de Boveri, de Lissauer. On a discuté sur le mécanisme de cet athérome adrénalinique. Nous avons soutenu à l'époque, con-

trairement à Josué, qu'il n'est pas seulement dû à l'hypertension, facteur mécanique, mais aussi à l'action directe de l'adrénaline sur la tunique moyenne, facteur toxique. J'y reviendrai.

Je ne doute pas que l'on puisse incriminer l'action de l'adrénaline dans certains athéromes humains très étendus observés chez les malades traités pendant longtemps par la médication surrénale. J'ai publié jadis l'observation d'une addisonienne dont l'autopsie montra une calcification artérielle énorme et un œdème chronique du poumon après 50 jours de traitement et l'absorption sous-cutanée de 50 milligrammes. Mais je ne crois pas devoir me rallier à la théorie de Josué à savoir que la plupart des cas d'athérome humain sont d'origine surrénale. J'ai discuté cette théorie un peu exclusive dans un travail récent que j'analyserai plus loin.

L'ADRÉNALINE EST UN TYPE DE POISON ARTÉRIEL.

Ce qui prouve la non-spécificité de l'adrénaline, c'est sans contredit la possibilité de reproduire des lésions assez semblables, macroscopiquement et microscopiquement, à la suite d'injections chez l'animal de poisons divers.

AUTRES POISONS DES ARTÈRES (105-115).

J'ai étudié avec Boveri. le tabac, l'ergotine, la théocine. J'ai même injecté l'acide

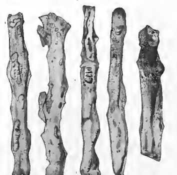


Fig. 11 — Lésions artérielles expérimentales déterminées par des poisons alimentaires. A comparer avec les lésions de l'adrénaline.

oxalique, fait absorber à mes animaux du sucre, des viandes putréfiées, du poivre de Cayenne, des champignons vénéneux, voire de l'acide citrique et lactique.

Toutes ces substances ont, à de rares exceptions, une origine alimentaire, et avec toutes, chez le lapin, j'ai vu apparaître des lésions athéromateuses plus ou moins étendues.

Ce sont toutes des substances d'action vasculaire comme l'adrénaline mais à des degrés moindres.

Aussi peut-on supposer que l'athérome est dû à *certains poisons qui ont pour les artères une action élective*, mais non pas affirmer qu'il relève d'une action mécanique.

LE PROCESSUS HISTOLOGIQUE DE L'ATHÉROME EXPÉRIMENTAL (104).

Il y a entre cet athérome du lapin et l'athérome humain pur une *ressemblance* frappante, mais même macroscopiquement *il n'y a pas une identité* absolue. Les lésions de calcification des artères des bovidés, dont M. Césari m'a permis d'étudier un très bel exemple, s'en rapprochent beaucoup plus. La caractéristique au microscope nous paraît être l'*intégrité presque complète de l'endartère*, constatée souvent par moi-même

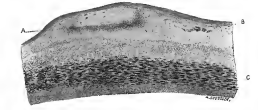


Fig. 15. — Lésion athéromateuse de l'aorte avec état tigré, localisée sous forme de foyer limité (A, B) dans l'endartère et sous forme de mouchetures diffuses dans le mésartère (C).

et admise par Ziegler, Fischer, Scheidemandel, dont l'opinion est sur ce point en contradiction avec celle de Josué, et l'*altération prédominante*, presque exclusive, de la *tunique musculaire*, dont les fibres nécrosées s'infiltrent de sels calcaires, et dont les éléments élastiques s'étirent, se laminent, se fragmentent et forment au sein du tissu calcaire des paquets ou des *fagots* caractéristiques. Cette lésion existe, identique, quoique en foyers plus nombreux et plus arrondis, chez la vache en dehors de toute expérience; histologiquement, elle est très éloignée de l'endartérite scléro-athéromateuse humaine, et je ne lui vois d'analogue que la calcification de la *tunique moyenne* de l'aorte et surtout des artères périphériques de l'homme, sur laquelle j'ai insisté précédemment.

Quelque réduite qu'elle soit, l'analogie est encore fort intéressante à considérer et il faut signaler dans ces expériences l'augmentation notable du *volume* du cœur.

LA CHAUX ET L'ATHÉROME ADRÉNALINIQUE (109-110).

L'athérome contient une forte proportion de substances calcaires. Les expériences que j'ai faites et que je vais rapporter plus en détail m'ont prouvé que le tissu artériel, en imminence de calcification, précipite sous l'influence de la plus légère irritation.

ACTION FAVORISANTE DU COEFFICIENT CALCAIRE INDIVIDUEL (111).

Dans la série animale les animaux qui calcifient le plus fréquemment leurs vaisseaux sont ceux dont l'alimentation est le plus riche en sels calcaires et dont les tissus présentent le coefficient calcique le plus élevé.

Le lapin est un merveilleux animal d'expérience parce qu'il fait des dépôts calcaires étendus sous l'influence d'un grand nombre de substances toxiques, dépôts calcaires que l'on obtient exceptionnellement chez d'autres animaux. Il est remarquable de voir que la plupart des toxiques vasculaires augmentent la richesse en chaux du tissu vasculaire.

Avec l'adrénaline, dès la deuxième injection, on trouve 1,31 pour 1000 au lieu de 1,15 chez le témoin ; avec l'ergotine l'écart dépasse encore 10 centigr.

LA RÉTENTION CALCAIRE ADRÉNALINIQUE (122).

La fixation de chaux par les vaisseaux semble attestée par la diminution de la chaux fécale et urinaire et je n'en veux pour preuve chez l'homme que la diminution des posphates terreux, 0,23 et 0,13 au lieu de 0,59 et 0,49 à la suite de l'injection de 1 milligr. d'adrénaline, ou de la chaux totale (3 centigr. au lieu de 7) après ingestion d'ergotine à fortes doses (2 gr.).

En somme, dans le tissu artériel déjà fortement imprégné de chaux, l'action nocive des substances toxivasculaires se traduit dès le début par une élévation du coefficient calcique.

SURCALCIFICATION EXPÉRIMENTALE ET ATHÉROME ACCÉLÉRÉ (122).

Si l'on veut encore accroître ce coefficient et par conséquent augmenter la prédisposition à la précipitation il suffit de surcalcifier les animaux en ajoutant à leur alimentation quotidienne des proportions plus ou moins considérables de phosphate, de carbonate de chaux et de chlorure de calcium. On obtient ainsi en douze jours et avec des doses très faibles des lésions artérielles que l'on n'obtiendrait pas en 1 mois avec des doses plus fortes. Voici les résultats que j'ai donnés avec Boveri :

QUANTITÉ INJECTÉE	LÉSIONS	
—	Adrénaline seule.	Adrénaline + 4 à 6 gr. de sels calcaires.
5 injections de III gouttes	0	4 plaques.
6 — — .	0	Lésions étendues.
6 — — .	0	Lésions très étendues.
8 — — .	0	*Id.*
8 — — .	0	*Id.*
10 — — .	1 petite plaque.	*Id.*

Des résultats assez analogues, et qui s'expliquent facilement par la différence de l'alimentation, peuvent être obtenus chez des lapins dont les uns sont nourris aux choux, salades, son, substances riches en sels de chaux, et les autres avec des pommes de terre, des carottes, substances pauvres en sels de chaux ; les premiers font des lésions marquées avec des doses qui ne déterminent aucune altération artérielle chez les seconds.

Tous les animaux dont il est fait mention sont des lapins adultes de 2700 à 3 kilogrammes. L'expérience est négative chez des lapins au-dessous de 1600 à 1800 grammes, quelle que soit la quantité de chaux ajoutée à leurs aliments, les lésions artérielles ont toujours été nulles quelle que soit la richesse de leur alimentation. Sans doute parce que leur coefficient d'accumulation calcique est considérable. De même, les trois femelles pleines que nous avons traitées pendant cinq semaines avec des doses élevées d'adrénaline et des quantités considérables (6 et 8 grammes) de phosphate et carbonate de chaux, n'ont présenté aucune altération calcaire de leurs vaisseaux, sans doute parce que la chaux ingérée était entièrement utilisée pour le développement des petits.

Ces quelques considérations sur l'action de la chaux sur la production de plaques athéromateuses jette sur la formation de ces plaques un jour nouveau.

Elles montrent que la chaux finit, suivant la richesse du tissu artériel, par achever, maçonner les lésions inflammatoires produites par divers toxiques et que si *elle ne fait pas la lésion elle la complète.*

Depuis mes recherches, on a étudié dans les vaisseaux la cholestérine. Sa présence ne modifie en rien les conclusions que je viens d'émettre en ce qui concerne la chaux.

Nous sommes ainsi conduits au *régime décalcifiant ou non calcifiant* des athéromateux sur lequel j'ai insisté avec Gouraud et même à l'emploi des médicaments décalcifiants comme l'iodure dont l'influence sur le métabolisme calcaire semble inverse de celui des poisons des artères et de l'adrénaline.

IV. — ÉPREUVES PHYSIOLOGIQUES

L'action de l'adrénaline sur la glycémie est assez constante chez un individu normal pour servir de base à une méthode d'exploration. Dans les mêmes conditions d'alimentation, aussi bien chez le lapin que chez l'homme, les chiffres varient seulement dans d'étroites limites. La glycémie résultant exclusivement de la transformation du glycogène du foie on comprend qu'un foie d'inanitié ne réagisse pas comme un foie normal, que le foie d'un sujet nourri à la viande, aux légumes verts et à l'eau donne une glycémie plus forte que le foie d'un sujet nourri aux farineux et aux sucres.

Enfin, le *foie malade ne réagit pas comme le foie sain*. Chez un lapin intoxiqué par le phosphore, l'injection de 2 gouttes d'adrénaline ne modifie nullement la glycémie. Ces quelques constatations ont servi de base à l'épreuve de glycémie adrénalinique dans les affections du foie.

1° ***L'épreuve de la glycémie adrénalinique*** (215-216).

Nous avons pensé trouver dans l'adrénaline la substance à la fois efficace et inoffensive dont nous avions besoin pour notre exploration.

Nous prenons le malade à jeun et dans des conditions alimentaires identiques (un litre de lait, pâtes et purées). Nous pratiquons dans la cuisse une injection de 1 milligr. d'une adrénaline exactement titrée et active : elles ne le sont point toutes. Avant la piqûre et après elle, nous faisons une prise de sang et, par des procédés invariables, nous dosons le glycose.

Aucun accident n'est à redouter, à part un peu d'agitation parfois et des tremblements nerveux.

Nous avons renoncé à la piqûre intraveineuse qui n'est pas exempte d'inconvénients par la vasoconstriction brutale et la pâleur qu'elle provoque.

A l'état normal l'augmentation est dans la 1/2 heure de 0,75 cgr. et dans l'heure de 45 cgr.

Chez 22 hépatiques nous avons eu les résultats suivants :

Aigus.	Ictère catarral.	0,79	1,26	+ 0,47
	— —	0,81	1,52	+ 0,71
	— —	0,36	0,88	+ 0,52
	— —	0,90	1,23	+ 0,33
	Lithiase.	0,78	1,19	+ 0,41
	Cholécystite.	0,88	1,36	+ 0,48
	— grave	1	1	= 0

Chroniques	Cirrhose atrophique	0,36	0,50	+ 0,14
	— —	0,83	0,85	+ 0,02
	— —	0,26	0,44	+ 0,02
	— —	0,61	0,68	+ 0,07
	— —	0,83	1	+ 0,17
	— —	0,80	0,80	+ 0,17
	— hypertrophique	0,07	0,96	+ 0,22
	— —	0,30	0,76	+ 0,46
	— —	0,55	0,89	+ 0,34
	Ictère hémolytique	0,12	0,33	+ 0,21
	— —	0,52	1,47	+ 0,95
	— —	0,62	1,48	+ 0,86
	— —	0,64	1,46	+ 0,82
	Hépatites palustres	0,75	1,50	+ 0,75
	— —	0,44	1,52	+ 1,08

La lecture de ce tableau montre indiscutablement les relations de la glycémie adrénalinique avec le fonctionnement du foie : forte dans les ictères légers, très forte dans les ictères hémolytiques où Vaquez et Aubertin ont signalé l'hyperhépatie, forte aussi dans les cirrhoses hypertrophiques où le surfonctionnement n'est point rare, elle est faible dans les cirrhoses atrophiques, les ictères sévères, spirochétiques ou non, et nulle dans les ictères graves, ce qui témoigne de sa valeur pronostique.

Le taux de la glycémie adrénalinique n'est pas fatalement de même sens que les autres épreuves du foie. C'est que les diverses fonctions du foie sont souvent dissociées et que la glycémie adrénalinique apprécie surtout la fonction amylolytique.

2° *Epreuve de l'adrénaline pour l'appréciation de l'aptitude du cœur à l'effort* (223-224).

La question de l'aptitude du cœur à l'effort a beaucoup préoccupé les médecins de la guerre. L'épreuve de la tachycardie provoquée fut certainement la plus fréquemment utilisée pour cette apréciation.

J'ai pensé avec MM. Dubois et Wagner qu'on pourrait tirer de l'adrénaline une méthode pratique.

L'adrénaline produit sur les animaux une vasoconstriction constante, intense et rapide en injection intraveineuse et même sous-cutanée. Cette vasoconstriction oblige le cœur à une défense, à un effort. Il peut en résulter pour lui une dilatation au moins passagère du ventricule gauche quand sa musculature manque de tonicité, aussi bien et mieux que ne la produit la constriction par un brassard des 2 bras ou des 2 jambes.

Mais l'appréciation de cette dilatation est impossible sans le secours de la radioscopie.

La méthode que nous avons employée consiste à examiner à l'écran l'aire cardiaque avant une injection de 1 milligr. d'adrénaline et une heure après elle ; et à comparer les deux tracés exactement repérés.

Nous avons ainsi examiné près de 100 sujets normaux et pathologiques.

A. Chez la plupart des sujets normaux, l'aire cardiaque reste immuable et les deux tracés sont exactement superposables : chez quelques-uns, elle peut subir une réduction momentanée.

Chez les mitraux l'augmentation du volume du cœur est constante, elle porte dans 8/10e des cas sur le cœur total et dans 2/10e sur le ventricule.

Chez les aortiques le cœur se dilate constamment. Dans l'aortite et l'anévrysme, l'aorte subit une dilatation nettement appréciable.

B. La dilatation cardiaque produite par l'adrénaline est assez précoce. Le cœur malade revient à son volume antérieur après une heure et demie seulement. Le cœur simplement fatigué peut subir à ce moment une contraction secondaire qui en réduit l'étendue.

La dilatation apparaît donc comme un phénomène passif, conséquence de la contre-pression que détermine la brusque vaso-constriction périphérique.

C. L'injection d'adrénaline réalise donc un barrage vasculaire, et par conséquent, un effort très électif auquel le cœur est obligé de faire face. Les résultats obtenus dans les cas extrêmes peuvent servir de guide dans l'examen des cas délicats ou douteux.

Parmi les cœurs simplement fatigués, irrités, tachycardes, les uns présentent une invariabilité remarquable, les autres une dilatation caractérisée.

Nous croyons pouvoir poser en principe que l'invariabilité témoigne d'une résistance normale, et la dilatation d'une défaillance cardiaque.

L'épreuve de l'adrénaline peut donc être utilisée dans la *mesure si difficile de l'aptitude du cœur à l'effort.*

Telles sont les recherches anatomiques et expérimentales que j'ai faites sur les capsules surrénales et l'adrénaline.

E. — DIFFUSION DES FERMENTS DIGESTIFS DANS L'ORGANISME

I. — RÉSORPTION DES FERMENTS PANCRÉATIQUES (117)

Les divers ferments de l'appareil digestif ont une double action : locale et générale. Locale parce qu'ils transforment *in situ* les diverses substances alimentaires : générale parce qu'ils subissent ensuite une résorption partielle et qu'ils agissent sur les divers parenchymes avant de s'éliminer par l'urine.

J'ai particulièrement étudié avec M. Esmonet la résorption des ferments pancréatiques. J'ai montré qu'après avoir subi l'action des sucs intestinaux qui accroît en général leur puissance, les ferments du pancréas passaient dans la circulation sanguine. Cette résorption varie avec la stase intestinale et avec l'intégrité de la paroi ainsi que le prouvent la ligature de l'intestin grêle et aussi, dans une moindre proportion l'irritation, le curettage, le lavage à l'eau de la muqueuse intestinale.

On s'explique aisément l'accroissement momentané de l'amylase dans les obstructions du grêle et dans les entérites.

1° *Action du foie sur les ferments pancréatiques* (118).

Le foie sain exerce sur les ferments digestifs qui viennent à son contact une influence évidente. Cette influence est empêchante pour les ferments protéolytiques. La proportion de peptones formées peut être réduite de moitié par l'addition à l'extrait pancréatique et aux peptones d'un extrait hépatique et cette réduction ne se produit plus avec le foie chauffé.

Il est intéressant de constater que l'altération expérimentale du parenchyme hépatique par le phosphore ou l'arsenic enlève au foie une grande partie de son pouvoir antiprotéolytique.

Je n'ai pas pu préciser l'action du foie sur l'amylase.

2° *Action des tissus et du sang* (119-120).

Tous les tissus jouissent du même pouvoir antiprotéolytique : l'extrait de muscles, l'extrait de rein et de surrénales et surtout l'extrait ganglionnaire. Par contre il semble que le pouvoir amylolytique et lipasique subisse souvent un renforcement du fait de l'adjonction d'extrait surrénal ou d'extrait musculaire.

Une conclusion précise est impossible en raison de la richesse du muscle en glycogène.

Je n'insiste pas sur le pouvoir antiprésurant du sang qui a été étudié avant moi par MM. Achard et Clerc et ensuite par de nombreux auteurs. Il est indiscutable qu'il s'exerce de façon constante sur les ferments triptyques et qu'une intoxication grave, phosphorée ou arsenicale l'atténue notablement.

3° *Action des ferments sur la nutrition générale* (121).

L'introduction dans le sang d'extrait de pancréas, provoque l'accélération du cœur et l'hypotension artérielle. Elle produit aussi, quand elle est renouvelée, l'amaigrissement, souvent l'albuminurie et la peptonurie, exceptionnellement la glycosurie, l'accroissement du rapport azoturique, fréquemment encore l'augmentation des sulfo-conjugués urinaires.

Les conclusions générales de ces recherches peuvent donner l'explication de certains troubles observés chez l'homme au cours des lésions ou des obstructions intestinales et aussi des ruptures pancréatiques.

4° *Elimination des ferments par l'urine* (185-189).

Les ferments digestifs s'éliminent tous par l'urine en proportion évidemment variable suivant l'intégrité du rein. Je reviendrai plus loin sur l'amylase et sur la pepsine. Je me contenterai pour l'instant de préciser leur heure d'apparition.

J'ai utilisé pour cette recherche la précipitation des urines par l'alcool fort. Les prises étaient faites une heure avant le repas et dans les six heures qui suivaient.

En tenant compte de la quantité d'urines rendue par le sujet, je puis donner de mes expériences les conclusions suivantes :

1° Le maximum d'élimination des ferments protéolytiques, considérés dans leur *action globale*, paraît correspondre à la troisième heure après le repas;

2° La *pepsine*, fort peu abondante avant le repas, atteint son maximum dès la *première heure* et suit une courbe descendante régulière de la deuxième à la cinquième;

3° La *trypsine*, presque nulle avant le repas, s'élève progressivement et régulièrement ensuite pour atteindre son acmé à la sixième heure ;

4° L'heure d'apparition de chacun de ces ferments semble correspondre à l'époque de sécrétion maxima du pancréas et de l'estomac qui entrent en action *successivement et non simultanément.*

C. — L'activité des ferments et, si l'on peut dire, le sens de leur action varient, d'autre part, avec la nature de l'albumine ingérée.

J'ai fait sur ce deuxième point 8 expériences et voici les résultats obtenus dans des conditions exactement comparables, avec la même urine et aux mêmes heures, et 5 fois de suite après le repas :

1° Avec le régime exclusif de 8 œufs par jour, le précipité urinaire agit avec une énergie 3 fois plus considérable sur l'albumine d'œuf que sur la caséine ;

2° Avec le régime lacté exclusif, le précipité urinaire agit avec une énergie 3 fois plus considérable sur la caséine que sur l'ovalbumine.

Ces faits plaident en faveur de la spécificité ou tout au moins de l'adaptation, admise par les uns et niée par les autres, des ferments protéolytiques, même les mieux caractérisés, à l'albumine alimentaire qu'ils doivent transformer.

II. — ORIGINE DE L'AMYLASE SANGUINE (113)

L'amylase sanguine a des origines multiples : elle provient en partie du foie et du pancréas et se résorbe dans le tube digestif ou dans les parenchymes eux-mêmes.

1° *Ligature de l'iléon* (112).

Avec M. Ficaï j'ai montré que la ligature de l'iléon chez le lapin provoquait une hyperamylasémie marquée qui va jusqu'au triple du taux antérieur. La résorption intestinale est prouvée par l'accroissement de l'amylase dans l'intestin en amont de la ligature. La même hyperamylasémie semble se produire aussi dans les occlusions chez l'homme. Elle s'oppose à l'hypoamylasémie consécutive aux diarrhées et aux purgations.

2° *Ligature du canal de Wirsung* (126).

Mais une grosse partie de l'amylase sanguine vient directement du pancréas. Avec M. Clerc j'ai ligaturé le canal de Wirsung chez le lapin et chez le chien et constaté l'accroissement rapide et assez persistant de l'amylase du sang, accroissement qui correspond évidemment à la résorption du suc pancréatique dans le canal dilaté. Ce résultat expérimental m'a permis de préciser certains détails de l'étude du cancer pancréatique et d'affirmer avec M. Rathery que l'augmentation de l'amylase sanguine

avait autant de valeur pour l'appréciation de l'oblitération du canal pancréatique que l'apparition de la bile dans le sangen présentait pour l'appréciation de l'oblitération du canal biliaire.

3° *Variations expérimentales de l'amylase du foie* (125).

Il est possible que l'amylase sanguine provienne aussi du foie. J'ai étudié avec M. Binet les variations de cette amylase dans des états expérimentaux très divers. Nos expériences portent sur 25 animaux et permettent les conclusions suivantes :

1° La quantité d'amylase contenue dans le foie est assez invariable à l'état normal. Elle est à peu prés identique chez le mâle et chez la femelle et ne varie guère qu'avec les substances grasses.

2° Les purgatifs augmentent l'amylase hépatique. Les doses fortes de bicarbonate de soude agissent de même, mais les doses faibles produisent, au contraire, un abaissement assez marqué.

3° Les produits toxiques peuvent être divisés en trois catégories : ceux qui produisent une élévation constante : pilocarpine, adrénaline; ceux qui produisent un abaissement constant : antipyrine; ceux qui entraînent des modifications variables avec la dose employée, diminution dans les intoxications moyennes ou fortes, mais non mortelles : arsenic.

4° Les variations du glycogène ne sont pas absolument parallèles aux variations de l'amylase; pourtant il est fréquent qu'une augmentation notable du ferment. corresponde à une diminution du glycogéne.

5° Ces résultats intéressent la thérapeutique puisque, parmi les substances qui déterminent un abaissement fréquent ou constant de l amylase hépatique, un certain nombre, comme l'antipyrine, sont utilisées chez les diabétiques.

4° *Amylase et purgatifs* (91).

Il faut rapprocher de ces résultats ceux que j'ai obtenus de l'action des purgatifs sur l'amylase hépatique. La diminution expérimentale du glycogène est quasi constante à la suite de toutes les purgations, salines, biliaires et même drastiques qui diminuent d'ailleurs aussi l'amylase sanguine. J'y reviendrai.

5° *Les variations de l'amylase dans les commotions* (209-211).

Les variations sont différentes suivant qu'on les considére dans les 3 premiers jours ou dans les suivants. Au début, en général, l'amylase du sang s'accroît ainsi que le sucre. Plus tard il y a abaissement parallèle de l'un et de l'autre.

La courbe des variations humorales, simplement esquissée chez l'homme, où nombre d'examens sont pratiqués trop tôt ou trop tard, se dessine de façon plus frappante chez l'animal d'expérience.

Avec Verpy j'ai soumis des animaux, lapins et cobayes, à des commotions relativement proportionnées à leur poids et à leur volume; chez eux aussi, l'hyperglycémie, l'hyperamylasémie, l'hyperconcentration sont des phénomènes des toutes premières heures, auxquels font suite l'hypoglycémie, l'hypoamylasémie et l'hypoconcentration secondaires. Je les résume ci-dessous :

		Δ	Amylase.	Sucre.	Hématies.	Leucocytes.	Polyn.	H. nucléées.
Avant la commotion.	Lap. A	0°58	0,038	0,55	4 600.000	6.800	46	0
	Lap. B	0°58	0,046	0,85	4.140.000	7.200	56	0
1 heure après	Lap. A	0°68	0,049	—	2.800.000	2.400	35	4
	Lap. B	0°61	0,081	2,50	2.750 000	3.200	22	32
2 jours après.	Lap. B	0°60	0,042	0,90	3.700 000	6.000	32	0
	Lap. C	0°60	0,041	0,50	4.700.000	7.000	35	0

L'examen anatomique, impossible chez l'homme, sauf de rares exceptions, est possible chez l'animal; il permet de donner aux variations de l'équilibre des humeurs, aux troubles du fonctionnement organique un substratum histochimique; peu d'heures après la commotion, le foie des animaux commotionnés ne *contient plus ou presque plus de glycogène*, et les capsules surrénales sont extrêmement pauvres en substances grasses.

Cette diminution, cette disparition même d'éléments nutritifs importants ne peut résulter que d'une destruction brutale. Elle trouverait son explication dans des hypothèses purement dynamiques et fonctionnelles si de nombreuses hémorragies ne venaient lui donner une base nettement organique. On est en droit de supposer que, dans les commotions importantes, les mêmes lésions des viscères ont pu se produire chez l'homme.

6° *Elimination de l'amylase sanguine* (113).

L'amylase, dont la proportion dans le sang au cours des maladies a été longuement étudiée par MM. Achard et Clerc, s'élimine, ainsi que l'a montré Béchamp, par l'urine.

Ligature expérimentale des uretères (107).

Cette élimination urinaire s'accroît dans la ligature de l'intestin grêle et aussi dans la ligature du canal pancréatique chez l'animal. Elle diminue au contraire dans les rétentions rénales.

La disparition de l'amylase dans la ligature expérimentule des uretères s'oppose à l'augmentation de l'amylase sanguine.

Le rapport $\frac{\text{amylase sang}}{\text{amylase urine}}$, peut donc mesurer la perméabilité rénale.

Il s'élève dans la ligature des uretères chez le lapin et la même élévation se retrouve dans un certain nombre de néphrites humaines.

Le même rapport ne peut être établi avec la lipase.

La lipase du sang s'élimine en effet en faible proportion par l'urine. La lipase urinaire est une lipase du rein. La proportion en devient considérable dans les néphrites aiguës. Parallèlement la lipase contenue dans le rein, au cours des désintégrations du parenchyme, est nettement accrue.

III. — LES EXTRAITS ET LES FERMENTS GASTRIQUES

Depuis les recherches de Bayliss et de Starling, de Enriquez et Hallion, l'existence d'une sécrétine duodénale à action pancréatique est généralement admise.

Il est bien probable qu'une substance analogue est secrétée par la muqueuse gastrique. M. Edkins en avait admis l'existence et M. Carnot en a même fixé la locali- sation dans des cellules bordantes.

a) Action des extraits gastriques (140).

J'ai longuement étudié avec MM. Béchamp et Esmonet l'action des extraits gastriques sur l'organisme animal. Nos extraits ont été préparés par précipitation alcoolique.

Ils ont sur les vaisseaux, sur les muscles intestinaux et sur le sang une action indiscutable.

Injecté dans la veine du lapin, le suc gastrique est hypertenseur ainsi que le prouve la courbe recueillie. La macération de muqueuse gastrique est, au contraire, comme la pepsine, fortement hypotensive. La macération de muqueuse gastrique excite la motricité de l'estomac et de l'intestin; la pepsine extractive paraît un peu moins active.

La leucocytose produite par le suc gastrique total est infiniment moins considérable que celle que produit la pepsine ou la macération de muqueuse.

La pepsine est hémolytique, la macération de muqueuse ne l'est point, je parle bien entendu de pepsine pure et sans acidification.

Si l'on considère les résultats, on peut admettre que la macération de muqueuse gastrique ou son précipité alcoolique est quelque chose de plus que la pepsine ou que la propepsine.

L'un des caractères les plus nets de la macération de muqueuse et de la pepsine est l'action hypotensive.

Cette *hypotensine* passe dans le sang. En effet, sa présence s'y révèle par l'injection à un animal du sérum d'un autre animal en digestion ou à jeun.

J'ai pris deux chiens, l'un à jeûn, l'autre en digestion depuis une heure d'un repas abondant, et j'ai injecté dans la veine d'un lapin le précipité alcoolique du sang total, le sérum pur et les albumines du sérum précipitées en bloc par l'alcool. L'hypotension produite avec les albumines du sérum du chien en digestion est plus forte que celle du chien à jeun, puisqu'elle atteint 2 cm. 1/4 environ, et plus persistante, puisqu'elle persiste deux minutes.

b) *L'hypotensine urinaire* (149).

Je crois qu'une partie de l'hypotensine urinaire de Abelous et Bardier vient de l'estomac. En effet, cette hypotensine est plus abondante au cours de la digestion qu'à jeûn; elle l'est plus aussi chez les ulcéreux que chez les hyposécréteurs.

Dès le début de mes expériences je tendais à croire que ce produit était autre chose et plus que la pepsine. Aujourd'hui je serais moins affirmatif et il me semble bien difficile de séparer l'un de l'autre.

La pepsine a une action hypotensive certaine que j'ai de nouveau précisée avec Mougeot en 1922 et qui se manifeste chez l'homme aussi bien que chez l'animal, même par voie sous-cutanée.

Elle a aussi, spécialement sur le côlon transverse, une forte action excitomotrice que j'ai suivie avec Baumann à l'écran radioscopique.

Elle passe sans nul doute dans le sang ou, avec Debray, nous avons pu établir sa courbe physiologique après le repas et ses variations en plus ou en moins dans les états gastriques.

Elle s'élimine aussi par l'urine ou beaucoup d'autres que nous l'ont étudiée et où je l'ai moi-même recherchée dans les maladies digestives.

Je n'oserais affirmer aujourd'hui, tant la courbe des deux réactions est parallèle, que l hypotensine gastrique est différente de la pepsine, et que la substance hypotensive résorbée par l'estomac au cours de la digestion est autre chose et plus que la pepsine.

c) *Les autres hypotensines urinaires* (155).

Cependant il existe d'autres hypotensines urinaires et qui viennent aussi de la digestion. Les macérations de muqueuse duodénale et d'intestin sont hypotensives, et si l'on pratique la ligature intestinale, on voit s'accroître dans l'urine les produits hypotenseurs. Et ces mêmes produits s'accroissent aussi dans la constipation.

L'hypotensine gastrique n'est donc *qu'une* des hypotensines digestives.

d) ***La dissociation de la sécrétion gastrique*** (328).

Ces variations de la pepsine sanguine et urinaire apparaissent souvent paradoxales, par rapport à l'activité même du suc gastrique.

Il m'a semblé intéressant de rechercher si le taux de la pepsine gastrique ne pouvait varier par lui-même indépendamment de la sécrétion chlorhydrique, s'il existait, en un mot, une dissociation des deux sécrétions. J'ai vu qu'il existait des hyperpepsies sans hyperchlorhydries et des hyperpepsinémies sans exagération acide du fonctionnement de l'estomac. Ce fait intéresse au plus haut point le médecin.

Il est probable que certains incidents digestifs, circulatoires ou nerveux qui surviennent au cours de la digestion, reconnaissent, pour une part, à leur origine, les variations de la pepsine, sa résorption et son passage en excès dans le milieu sanguin, voire dans le systéme nerveux et dans le vague. Dans mes études cliniques, j'ai cherché à établir ce rapport et à préciser quels symptômes spécialement pouvaient dépendre de ces variations.

e) ***Le réflexe gastro-côlique*** (334).

Le réflexe gastro-côlique est un réflexe normal. L'arrivée des aliments dans l'estomac provoque des contractions côliques plus ou moins marquées. MM. Surmont et Dubus ont attribué ce réflexe à l'excitation par les aliments de la région pyloro-duodénale. Cette interprétation ne pourrait guère expliquer la production des contractions immédiates qui suivent l'absorption d'un repas.

Le réflexe gastro-côlique est pourtant bien d'abord un réflexe mécanique. Nous avons pu le provoquer avec M. Lebon et l'enregistrer à l'écran radiologique en chatouillant simplement l'estomac avec une sonde en caoutchouc. L'estomac, le grêle et la partie droite du gros intestin sont unis par une innervation commune et l'excitation de l'estomac aura sa répercussion presque certaine dans l'iléon et le cæcum.

A cette action neuro-musculaire se joint l'action des substances issues de la muqueuse gastrique elle-même.

J'ai dit plus haut qu'il existait vraisemblablement une hormone gastrique, que cette hormone avait comme l'hormone duodénale une action péristaltique et que, alors même que cette hormone se résumerait dans la pepsine, la pepsine elle-même avait une action excito-motrice sur la partie droite de l'intestin et le côlon transverse. On comprend quelles causes peuvent exagérer le réflexe gastro-côlique au point que la seule absorption d'un repas est capable de provoquer instantanément un besoin d'exonération intestinale : la sensibilité anormale de la muqueuse gastrique, sa sensibilisation, l'irritabilité excessive, voire la lésion du systéme nerveux abdominal; la production exagérée enfin des hormones gastriques, sont autant de causes qui suffisent à l'expliquer,

f) La tension artérielle pendant la digestion (151).

La tension artérielle au cours de la digestion ne peut être que très difficilement étudiée, en raison de la multiplicité des causes qui viennent l'influencer.

Pour l'étudier il faut un repas d'épreuve véritable, absolument identique tant dans sa masse que dans sa constitution physicochimique, afin de pouvoir tracer une courbe aussi exacte que possible des réactions vasculaires digestives.

La tension artérielle est prise avant l'absorption, puis à chaque demi-heure, et souvent plus.

J'ai toujours utilisé l'appareil de Pachon.

La tension artérielle de la digestion, à part des oscillations passagères sans grande valeur et sans régularité, subit trois variations principales : une élévation tout

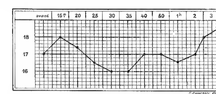


Fig. 16. — Les 3 phases de la tension artérielle au cours de la digestion.

d'abord qui suit de très près l'ingestion des aliments et que j'appellerai l'*hypertension immédiate*; une chute qui se produit un quart d'heure à trois quarts d'heure après et que j'appellerai *hypotension secondaire*; enfin après quelques hésitations très variables chez un même sujet et dont on ne peut fixer la cause ou le moment, une nouvelle élévation qui dépasse souvent de 2 ou 3 centimètres exactement la normale et que j'appellerai *hypertension tardive*. Voici les chiffres obtenus :

	Avant.	1/4 d'h.	1/2 h.	3/4 d'h.	1/2 h.	1 h. 1/2	2 h. 1/2	3 h. 1/2
	—	—	—	—	—	—	—	—
1er sujet. . . .	14	14	13	14	12 1/2	14	15	14 1/2
2e —	16	18	16	15 1/2	15	16	17	16
3e —	15 1/2	18	16	14	13 1/2	12 1/2	17	15

De ces variations je vais étudier maintenant les diverses modalités.

Pour ce qui est de la masse alimentaire même, elle paraît influencer surtout la tension initiale. L'absorption d'un litre de lait provoque chez un grand nombre de sujets une élévation considérable de 2 à 3 centimètres de mercure.

La viande est de tous les aliments celui qui provoque les hypotensions secondaires les plus basses.

Les farineux, au contraire, comme la purée de pommes de terre, les biscuits, entraînent une hypotension secondaire faible.

Enfin l'ingestion d'aliments très salés est suivie d'une hypertension tardive très accentuée qui peut dépasser 3 cm., 5 de mercure et cesse après la débâcle urinaire de la quatrième ou cinquième heure.

Il y a à ces variations une cause mécanique.

La distension gastrique, tout d'abord, qui apparaît comme une cause indéniable d'hypertension. Si on administre de l'eau très gazeuse, l'hypertension est encore plus forte, au moins dans la position debout.

Chez l'animal, j'ai pu enregistrer avec Esmonet ces variations du tonus, après introduction de 500 grammes de liquide dans l'estomac et aussi après distension de l'organe au moyen de l'aiguille capillaire et d'une soufflerie.

A côté du phénomène mécanique, voici maintenant le phénomène sécrétoire, c'est-à-dire le passage dans l'organisme de substances hypotensives. J'ai déjà insisté sur l'hypotensine gastrique, pepsine ou produit plus complexe de la cellule gastrique.

Précisément l'*hypotensine* apparaît dans l'urine ou s'y trouve en proportion plus élevée dans cette phase d'activité gastrique. C'est d'ailleurs dans cette phase aussi qu'apparaît la pepsine; elle s'y maintient jusqu'à la deuxième heure à un taux sensiblement égal, pour diminuer ensuite. Cette hypotensine me semble être une des principales causes de l'hypotension dans la deuxième phase de la digestion.

Voici les conclusions :

L'*hypertension initiale* paraît attribuable à la seule distension de l'estomac : il est donc assez naturel qu'elle soit d'autant plus marquée que la masse alimentaire est plus considérable. Aussi est-elle surtout évidente après l'ingestion de grandes quantités de liquides et se maintient-elle moins longtemps suivant la persistance de ce liquide dans l'estomac ou son évacuation dans l'intestin.

L'*hypotension secondaire* correspond à la mise en train de la sécrétion gastrique, à l'élaboration du travail chimique de l'estomac et au passage dans la circulation d'hypotensine gastrique. On comprend donc qu'elle soit plus forte avec les aliments qui excitent puissamment cette sécrétion, plus forte avec le sel, les viandes, plus faible avec le lait, très passagère avec l'eau et les pâtes.

L'*hypertension secondaire* répond à la distension intestinale, à la pléthore sanguine. Elle est proportionnelle à l'abondance de ces matériaux, à leur action irritante sur les vaisseaux, à la rapidité de leur élimination. Il était donc à prévoir que les aliments salés, l'alcool, etc., entraîneraient une forte hypertension secondaire et que l'insuffisance rénale la prolongerait plus longtemps.

* * *

Il y a à ces variations de tension d'autres causes : d'abord il y a d'autres substances hypotensives. Ensuite la composition chimique du sang change; l'équilibre acidobasique, ou même la tension carbonique se modifient. Nous étudions avec MM. Mougeot et Turpin ces différents facteurs, mais l'étude n'est point encore achevée.

F. — ÉTUDE ANATOMIQUE ET EXPÉRIMENTALE DES RÉPERCUSSIONS NERVEUSES DE LA DIGESTION

I. — LES NÉVRITES DIGESTIVES

Au cours de la digestion gastrique et intestinale apparaissent un certain nombre de substances d'origine microbienne et alimentaire dont la toxicité peut être grande pour l'organisme. Il n'est pas douteux que ces substances ont une part dans l'apparition de certains symptômes satellites de la digestion et spécialement de certains symptômes nerveux. Les unes sont de nature volatile, les autres ne le sont point; certaines ont une affinité élective pour le système nerveux et peut-être même pour certaines parties périphériques ou centrales, grises ou blanches, de ce système nerveux. Nous avons envisagé ces différents phénomènes dans plusieurs études anatomiques, cliniques et expérimentales que nous allons résumer ici dans une vue d'ensemble.

a) *Production de dérivés volatils dans l'estomac* (388-388).

Dans certains estomacs, on peut constater la présence d'*aldéhyde* et de *chloroforme*. La connaissance de l'aldéhyde est ancienne; celle du chloroforme est plus récente; ces produits existent aussi bien dans le cancer que dans l'ulcère; peut-être le chloroforme est-il plus fréquent dans le néoplasme. L'origine de ces diverses substances est certainement microbienne. En effet, quand on met à l'étuve à 37° certains milieux de culture avec quelques gouttes seulement du contenu gastrique, on voit apparaître la réaction chloroformique et cette réaction est assez simple et spécifique pour qu'il ne puisse y avoir de doute à son égard. Il nous a été impossible avec M. Turpin de préciser le microbe en cause. Nous pouvons dire qu'il se multiplie surtout sur les milieux sucrés et lactosés et qu'il reste inactif dans les milieux albu-

mineux. Le chauffage à 100 degrés de ces quelques gouttes de milieu gastrique leur enlève tout pouvoir chloroformigène. La conclusion qui s'impose est donc qu'il peut se produire du chloroforme dans l'estomac sténosé et que ce chloroforme naît de la fermentation microbienne des sucres. Il est difficile de dire quelles peuvent être les conséquences de sa production, mais il est bien certain qu'il peut exercer sur la muqueuse, sur le système nerveux et sur tout l'organisme, une action importante.

Je n'ai pas étudié les autres aldéhydes; il me suffit de savoir qu'ils existent. Ils rentrent dans la catégorie habituelle des aldehydes acétiques, rarement de l'aldéhyde formique. Comme le chloroforme, ces produits peuvent avoir pour le système nerveux et pour l'organisme une toxicité appréciable, et, comme tous les produits de cet ordre, ils portent leur action sur tout le système nerveux.

b) LES VARIATIONS DU NERF VAGUE PENDANT LA DIGESTION (298-299).

Dans mes recherches avec MM. Debray et Tonnet, j'ai étudié les variations chimiques du nerf vague au cours de la digestion chez le chien. Le fait le plus important de nos recherches paraît être l'hydratation et la chloruration du tissu nerveux lui-même. Cette hydratation vient sans doute d'une replétion du système lymphatique périnerveux. Elle n'en est pas moins intéressante.

Il nous a semblé même constater parfois l'apparition dans le tissu nerveux d'un ferment protéolytique agissant en milieu acide.

Il n'est pas certain que ce ferment soit de la pepsine et non pas un ferment leucocytaire, mais il est remarquable de voir que, chez l'animal en digestion, le liquide céphalorachidien jouisse de propriétés peptiques qu'il ne présente pas à jeun.

c) ***La diffusion dans les nerfs vagues des poisons de l'estomac*** (292-298-299).

Nous pensons qu'il faut, à côté de la résorption circulatoire, faire, à l'origine des manifestations digestives, une grosse part à la résorption nerveuse. Les recherches que nous avons faites avec MM. Forestier et Tonnet apportent à cette hypothèse l'appoint de constatations expérimentales convaincantes. Si, après une irritation, même légère, de la muqueuse gastrique d'un chien, on injecte dans la cavité de l'estomac, préalablement obturé, un poison comme le formol, on peut retrouver dans le tronc du vague, par des réactifs chimiques, une proportion appréciable de formol. Si, d'autre part, on injecte dans cette même cavité de la toxine tétanique, on peut, par l'inoculation du tronc nerveux au cobaye, produire des accidents spécifiques que l'introduction préalable de l'antitoxine empêchera d'apparaître. Quelquefois même, il peut arriver que ces produits toxiques remontent le long du nerf vague et atteignent même le *bulbe* où on peut les retrouver. Nous aurions voulu, avec M. Philibert, faire cette constatation avec la toxine botulique; mais nous n'avons encore obtenu aucun résultat. Par contre,

l'inoculation à un cobaye du bulbe d'un chien, dans l'estomac altéré et ligaturé duquel la toxine tétanique avait été injectée, a réalisé une contracture nettement positive et typique. Il paraît donc bien prouvé que certaines substances toxiques ou toxiniques peuvent atteindre les nerfs de l'appareil digestif et poursuivre leur pénétration et leur ascension jusqu'aux centres nerveux supérieurs. Cette constatation apporte, à l'origine toxique de certains accidents digestifs, un appoint considérable.

A côté de ces substances, dont la valeur, pourrait-on dire, ascensionnelle est considérable et dont l'affinité nerveuse est élective, il en existe d'autres assez banales qui peuvent imprégner et léser les nerfs. Ces lésions, nous les avons étudiées sous le nom de *gastro* et d'*entéro-névrites* et la symptomatologie à laquelle elles peuvent donner naissance, nous lui avons donné le nom de *cœlialgie*.

II. — GASTRONÉVRITES (384).

a) *Gastro-névrites non spécifiques.*

Les gastro-névrites se définissent naturellement : les lésions des nerfs propres de l'estomac. Elles se localisent tout d'abord à des zones plus ou moins étendues du système nerveux pariétal ; elles s'y cantonnent parfois, mais elles se peuvent propager à distance et gagner le système solaire. Il est des gastro-névrites primitives : le tabes; il en est de secondaires à des lésions para-vertébrales : le mal de Pott. Il en est d'autres qui succèdent à l'inflammation de l'estomac, limitée ou étendue : gastrite, ulcère ou cancer. Je les ai étudiées avec M. Turpin.

Le système nerveux gastrique n'a pas besoin d'être décrit, sa disposition étant classique. Les lésions varient suivant la nature de la maladie. Dès qu'il existe dans la muqueuse gastrique une érosion, une fissure, une brèche quelconque, l'infection microbienne, les dérivés toxiques de l'alimentation, le suc gastrique lui-même y pénètrent. Les lésions aiguës ou suraiguës ont été observées par moi dans l'intoxication par l'ypérite ; les lésions chroniques sont celles de la syphilis gastrique, de la tuberculose, du cancer et de l'ulcère de l'estomac. Ces dernières sont particulièrement intenses ; on les voit même sous forme de troncs nerveux épaissis à la surface des lésions. Au microscope, les fibrilles nerveuses dessinent des arborisations rosées et denses, les ganglions de la couche musculaire s'entourent d'une capsule épaisse, certains même meurent d'envahissement fibreux et les cellules ganglionnaires subissent les différentes étapes de la désintégration classique. Il est même des cas, spécialement dans l'ulcus calleux de l'estomac, où se voient de véritables *névromes* analogues ceux que M. Masson a décrits dans l'appendicite chronique. Je n'ai malheureusemen pas pu me rendre compte encore si, à la formation de ces névromes, participaient les cellules argentaffines sur lesquelles cet auteur a insisté.

b) ***Les lésions du pneumo-gastrique et l'ulcère de la petite courbure*** (170-171).

L'ulcère de la petite courbure se caractérise par sa tenacité, la précocité relative de ses douleurs et leur intensité. Avec M. Schulmann, j'ai cru devoir attribuer ces caractères, dès 1915, à la propagation des lésions au tronc même du nerf pneumo-gastrique et j'ai donné des preuves anatomiques de ses altérations. Dans des coupes, qui sont d'ailleurs reproduites ici, les gros troncs nerveux du nerf vague sur lesquels récemment encore insistait Latarget, sont entourés d'une réaction fibreuse intense, souvent complètement effacés ou très réduits. Que de cette altération il résulte des troubles, ce n'est pas douteux. A mon avis, ces troubles consistent surtout dans l'intensité et la persistance des réactions douloureuses et des spasmes, et aussi dans l'augmentation du réflexe oculo-cardiaque, sur lequel je reviendrai tout à l'heure.

c) ***Les gastro-névrites cancéreuses*** (384).

Le cancer peut, en raison de l'ulcération de sa masse, amener des névrites banales; souvent il se laisse envahir par le tissu cancéreux; avec M. Forestier, nous avons étudié ces lésions cancéreuses du pneumo-gastrique dans le cancer de l'estomac. L'ascension des éléments épithéliaux se fait plutôt par les enveloppes du nerf, par l'épinèvre et l'endonèvre; la pénétration dans les fascicules résulte d'une effraction. La lésion, ainsi constituée, peut rester segmentaire; mais, parfois, elle progresse dans la cavité évacuée même des tubes nerveux. Quand on sectionne un de ces filets, on voit le nerf intact ou à peine envahi au centre; mais, dans la gaine périnerveuse, il existe un feston de cellules dont la marche envahissante vers le tronc central est indiscutable. De même que l'on peut attribuer à l'inflammation du pneumo-gastrique certaines réactions d'excitation de l'ulcère de la petite courbure, de même on peut attribuer à la destruction progressive de ce nerf, dans les cancers gastriques, certains phénomènes de spasme ou d'incontinence que ces néoplasmes peuvent présenter.

III. — LES ENTÉRO-NÉVRITES

a) ***Les entéronévrites simples*** (246).

Il n'est guère d'affection entéritique aiguë, passagère et durable, quelle qu'elle soit, qui ne puisse laisser à la suite des désordres intestinaux. Aussi bien que dans l'estomac, l'inflammation des nerfs de l'intestin est fréquente, et cette inflammation passagère ou durable, s'accompagne de lésions perceptibles à l'examen microscopique

et dont la localisation même peut dépasser les tuniques intestinales pour s'étendre à une partie importante du système nerveux de l'abdomen. Ici encore, je n'insisterai pas sur la disposition du système nerveux intestinal. Il suffit de signaler l'importance que peut présenter, au moins pour une étude microscopique, l'enveloppe des ganglions nerveux, car entre le ganglion et son enveloppe existe un espace clair, une sorte de cavité capsulaire au niveau de laquelle débutent souvent les inflammations. J'ai examiné plus de trente-six pièces pathologiques des affections intestinales les plus diverses

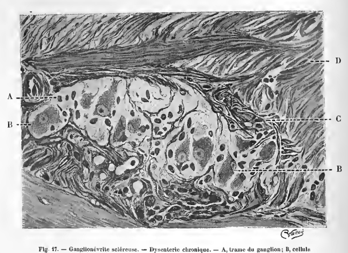


Fig 17. — Ganglionévrite scléreuse. — Dysenterie chronique. — A, trame du ganglion; B, cellule nerveuse; C hyperplasie conjonctive entourant et pénétrant le ganglion; D, tissu musculaire du côlon.

et même étudié le système intestinal chez les animaux injectés, par voie sanguine, de tuberculose. J'ai pu décrire trois variétés de lésions : la lésion *dégénérative*, qui se voit dans les coliques et entérites aiguës; la lésion *inflammatoire*, qui semble surtout l'apanage de processus subaigus et plus pénétrants; ulcères duodénaux, colites, dysentérie, tuberculose; et la lésion *fibreuse* qui est fréquente dans la dysenterie chronique et dans la tuberculose chronique du côlon. La première est parfois de constatation délicate; elle est cependant patente. La seconde est diapédétique et conjonctive : la cavité vasculaire est souvent bourrée de leucocytes qui pénètrent d'une part dans le ganglion nerveux ou dans le nerf, et qui font éclater bientôt la capsule pour envahir le tissu

conjonctif ambiant. La troisième enfin, la lésion fibreuse, étouffe le nerf ou le ganglion et transforme cellules et fibres en un bloc rigide dont toute organisation nerveuse a disparu.

On peut, dans les plexus intestinaux à une certaine distance de l'intestin, dans les affections chroniques, constater des lésions des gros troncs nerveux qui témoignent d'une névrite tronculaire. On peut même, ainsi que l'a dit M. Laignel-Lavastine, voir des altérations des ganglions solaires. Cette propagation qui vient confirmer les recherches de MM. Ohr et Rowes montre l'importance des processus nerveux dans les productions de certains accidents tardifs des entérites et peut-être même dans la genèse de certaines affections nerveuses lointaines.

b) ***La résorption intestinale et le déterminisme de certaines crises du tabes*** **(340)**.

La crise tabétique éclate le plus souvent brutalement et sans raison apparente ; il est certain néanmoins qu'elle peut être précédée de prodromes ou accompagnée de certaines manifestations générales (froid, fièvre, etc.). Il est certain aussi qu'elle peut éclater à la suite d'un traumatisme, ou d'une intoxication quelconque.

Toujours, ou très souvent, l'examen du liquide céphalorachidien nous affirme l'existence d'une poussée méningo-radiculaire subaiguë.

Certains poisons ne peuvent agir qu'à la faveur d'une intoxication générale.

En ce qui concerne les agents digestifs et alimentaires, une autre interprétation me paraît fort défendable.

La crise gastrique peut apparaître à la suite d'un *traumatisme digestif* quel qu'il soit.

Nous avons vu éclater jadis une crise gastrique à la suite d'une gastroentérite aiguë ; une autre à la suite d'une purgation drastique ; une troisième, plus récemment, à la suite d'une diarrhée mercurielle.

Il ne manque pas d'exemples de crises survenant à la suite d'un embarras gastrique alimentaire, d'une poussée de gastrite éthylique, d'un vomissement provoqué par l'iodure, voire d'une helminthiase intestinale ou d'une simple purgation au sulfate de soude, etc

On peut difficilement parler d'intoxication générale, de réaction humorale L'irritation est toute locale ; elle éveille la crise dans un système nerveux malade et prédisposé.

Nous avons, à la faveur des recherches précédentes, invoqué avec M. Marchal la *résorption directe des produits irritants ou toxiques par le système nerveux.*

c) ***Entéronévrite cancéreuse*** (247).

Comme les gastronévrites, les entéronévrites cancéreuses peuvent être banales ou spécifiques ; il n'y a pas lieu de revenir sur les premières qui sont banales maintenant. Les secondes, c'est-à-dire la propagation des néoplasmes dans les nerfs de l'intestin, ont été observées par moi dans plusieurs néoplasmes. Elles atteignent parfois même les nerfs du mésentère et le plexus solaire où l'on retrouve des éléments néoplasiques enveloppant les troncs et les filets nerveux. Il semble que ces lésions puissent être responsables de certains accidents douloureux et de leur prolongation.

d) ***Les cœlialgies*** (133-304).

Toutes ces recherches d'ordre expérimental ou anatomique constituent les bases d'étude des *cœlialgies*. Les cœlialgies sont des syndromes d'excitation ou d'inhibition, le plus souvent douloureuse, du système nerveux abdominal. Je les décrirai plus loin.

Il serait intéressant de rechercher jusqu'où peuvent aller dans les systèmes nerveux ces poisons résorbés dans l'intestin et l'estomac et jusqu'où peuvent s'étendre les lésions auxquelles ils donnent naissance. Les études que nous avons entreprises avec M. Decourt sont encore trop récentes pour que nous puissions donner une conclusion.

IV. — RÉACTIONS SATELLITES

a) ***La bradycardie d'origine intestinale*** (172-179).

Le ralentissement du pouls n'est pas très rare dans les affections digestives ; il est facile de l'expliquer lorsqu'il accompagne l'ulcère de l'estomac avec altération du nerf pneumogastrique, mais moins aisé lorsqu'on recherche ses causes dans les affections de l'intestin. Certaines observations que j'ai recueillies, jointes à celles déjà connues de MM. Vaquez et Broca, ont apporté la preuve du ralentissement du pouls dans l'appendicite. J'ai vu assez fréquemment la bradycardie survenant dans des colites mucomembraneuses et dans des affections organiques du tube digestif. Je dois dire que cette bradycardie est plus rare que la tachycardie. L'une et l'autre sont, à mon sens, la conséquence du même processus sinon de la même localisation. Ce sont des irritations toxiques ou toxi-infectieuses parties de l'appareil digestif : microbes ou toxines, produits même de désintégration de la muqueuse qui impressionnent le pneumogastrique

ou le sympathique et qui peuvent d'ailleurs déterminer des lésions. Dans une communication assez récente, M. Guttmann a d'ailleurs apporté des preuves à l'appui de cette hypothèse que j'avais émise il y a dix ans. Ces bradycardies et ces tachycardies se différencient nettement des bradycardies sinusales par les diverses épreuves pharmacodynamiques. Elles peuvent présenter quelquefois des difficultés de diagnostic puisque de véritables bradycardies organiques peuvent se compliquer de troubles intestinaux.

b) *Le vertige intestinal* (155).

Le vertige n'a pas qu'une origine gastrique; il a aussi une origine intestinale. Détermination labyrinthique, il peut être consécutif à des modifications de la tension dans le labyrinthe et avoir pour origine soit un phénomène mécanique, soit un phénomène toxique. Le phénomène *mécanique* se trouve établi par la fréquence du vertige dans les distensions coliques et son exagération chez les vertigineux par la distension artificielle du côlon.

Le vertige *toxique* est souvent d'origine hypotensive et trouve une explication dans la résorption au cours de la digestion de substances hypotensives provenant de la muqueuse intestinale même ou de son contenu. J'ai étudié bien souvent l'urine des malades atteints de vertige intestinal. Après avoir précipité l'urine par l'alcool, j'ai injecté ce précipité dans la circulation sanguine des animaux et constaté des hypotensions artérielles plus fortes qu'avec l'urine des sujets purgés ou diarrhéiques; cette observation expérimentale prouve qu'une partie des *hypotensines* urinaires peut provenir de l'intestin et que leur abondance chez des sujets vertigineux est assez considérable.

c) *Le réflexe oculocardiaque* (168).

Pour apprécier la réaction du nerf vague dans les états cliniques les plus divers, on peut rechercher les variations du réflexe oculocardiaque: ce réflexe qui est dû à Ashner et à Dagnini a été étudié pour la première fois par moi en 1913 à propos des névroses gastriques. Le même jour MM. Milian et Gautrelet faisaient une communication sur le même réflexe dans la maladie de Basedow. J'ai montré avec M. Mougeot que dans le cortège symptomatique complexe des névroses gastriques ou des réactions nerveuses de la digestion, il y avait lieu de distinguer les troubles dus aux nerfs vagues et ceux qui étaient dus au sympathique. Cette distinction un peu schématique que je ne ferais pas si nette aujourd'hui, a eu le mérite d'attirer l'attention sur un réflexe jusqu'alors fort peu connu en France et que M. Petsetakis et M. Danielopoulo puis MM. Marie et Bouttier et d'autres encore ont recherché dans les maladies nerveuses.

On a décrit beaucoup de phénomènes satellites du réflexe oculoeardiaque. J'ai vu avec M. Mougeot, l'abaissement de la tension artérielle et la diminution de l'amplitude du pouls. Il semble donc que le réflexe oculocardiaque soit une méthode d'appré-

ciation de l'excitabilité du vague et peut-être aussi d'un territoire assez limité du bulbe.

On a beaucoup discuté sur le mécanisme de ce réflexe. Quelques-uns voulaient y voir le résultat d'une excitation transmise du trijumeau sensitif au noyau du pneumogastrique, d'autres le résultat d'une simple compression du liquide encéphalique et de l'action que cette compression exerce sur le bulbe.

L'étude des grands *traumatismes* nerveux montre l'exagération assez fréquente pour ne pas dire constante du réflexe oculocardiaque, et cette augmentation du réflexe persiste même après une trépanation, ce qui prouve bien que la compression par le liquide encéphalique n'est pas tout dans sa production.

Certains symptômes d'origine évidemment bulbaire comme l'éternuement, le bâillement, le hoquet peuvent être influencés par la compression oculaire. C'est ainsi qu'avec Mademoiselle Weil, j'ai montré l'influence favorisante qu'exerçait la compression oculaire sur certains hoquets rebelles (**183**).

L'excitation du système nerveux du vague peut exagérer le réflexe oculocardiaque et cette exagération accompagne la plupart des *asthmes* traumatiques. J'ai publié avec M. Codet plusieurs observations de ces crises d'asthme consécutives à une lésion pulmonaire ou médiastine et dans lesquelles la compression oculaire permettait de mettre en évidence une excitation marquée du pneumo-gastrique, phénomène qui se rapproche des variations du même réflexe signalées par M. Lian dans l'asthme le plus banal et qui a été confirmé depuis.

Le réflexe oculocardiaque ne peut être recherché chez le grand *bradycarde* dont le pouls est déjà considérablement ralenti, mais lorsque cette bradycardie est moyenne, on peut avant tout examen graphique se rendre compte que le réflexe oculaire n'influence que les bradycardies d'origine purement nerveuse. Il ne modifie point les bradycardies par dissociation auriculo-ventriculaire. Cette recherche du réflexe chez les grands bradycardes pourrait même avoir quelque inconvénient en raison des accidents syncopaux qu'il peut produire. L'épreuve du réflexe oculocardiaque s'ajoute à celles du nitrite d'amyle et à celles de l'atropine.

LE RÉFLEXE OCULOCARDIAQUE DANS LA SIALORRHÉE DES GASTROPATHES

On sait combien est fréquente la sialorrhée chez les gastropathes.

Tantôt elle est un phénomène véritablement maniaque, tantôt elle est un phénomène d'excitation réflexe et tantôt probablement un phénomène toxique. Beaucoup des sialorrhées réflexes sont dues à des lésions ulcéreuses de l'estomac et souvent à des lésions de la petite courbure Elles semblent donc s'accompagner de modifications dans le tonus du nerf vague. Il est difficile de dire si la sialorrhée est toujours consécutive à ce réflexe gastrosalivaire que MM. Roger et Carnot ont décrit dans l'œsophage et l'estomac et qui passe par les filets sensitifs du vague ou si, dans certains cas, un spasme intermédiaire cardiaque ou œsophagien ne vient pas se produire pour la provo-

quer. Toujours est-il que le nerf vague est excité dans ces cas et que son excitation se traduit par une exagération quasi constante du réflexe oculocardiaque.

ABSENCE DU RÉFLEXE OCULOCARDIAQUE DANS LA SYPHILIS ET LE TABES (177-182) — Le tabes est une des causes d'abolition les plus fréquentes du réflexe oculocardiaque. Des recherches que j'ai faites avec M Mougeot, il résulte que 90 pour 100 des tabétiques n'ont plus de réflexe oculocardiaque. Il y a véritablement corrélation entre l'abolition du réflexe d'Argyl et celle du réflexe oculocardiaque. Il est donc bien vraisemblable que cette abolition est due à l'altération de la région mésocéphalique à mi-hauteur de l'olive où se trouvent à la fois la racine sensitive du trijumeau et le filet du noyau sensi-

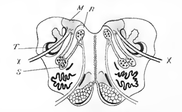


Fig. 18 — Le carrefour bulbaire du réflexe oculocardiaque, R M S. Racines motrices et sensitives des nerfs mixtes: T, Racine sensitive du trijumeau; X, nerf pneumogastrique.

tif et moteur du pneumo-gastrique. Peut être cette lésion est-elle due à la névrite du nerf vague constatée par certains auteurs? Les quelques cas dans lesquels le réflexe oculocardiaque s'est trouvé exagéré dans le tabes. correspondent à de rares observations de crises tabétiques à type vague, analogues à celles qu'ont signalées MM. Labbé et Sainton. Il n'est pas impossible qu'à de certaines périodes du tabes il puisse y avoir excitation du nerf et, à des périodes plus avancées, d'une façon presque constante, une paralysie. La même interprétation peut être donnée des variations du réflexe oculocardiaque dans la *syphilis*. Sur 40 syphilitiques que j ai examinés avec M. Mougeot, appartenant aux périodes primitive, secondaire ou tertiaire, je conclus que l'abolition, rare à la période primitive, fréquente à la période secondaire, est quasi constante à la période tertiaire et que, d'autre part, ses variations sont assez parallèles à celle du signe d'Argyl-Robertson. Celui-ci est cependant moins fréquemment aboli que le réflexe oculocardiaque.

Nos quarante syphilitiques se répartissent ainsi :

	Nombre.	Réflexe oculocardiaque. Abolition.	Persistance.	Signe d'Argyll.	Réflexes rotuliens Exagérés.	Diminués.
	—	—	—	—	—	—
Accident primitif	3	1	2	0	0	0
Période secondaire	6	3	3	0	1	1
— avec accidents	4	3	1	0	1	—
— sans accidents	2	1	1	0	—	1
Période tertiaire.	25	20	5	5	12	7
— avec accidents	10	10	—	2	10	5
— sans accidents	15	10	5	0	2	2
Accidents nerveux.	5	5	0	3	2	1
Accidents hérédosyphilitiques.	1	1	0	0	0	0

L'abolition du réflexe oculocardiaque est même si fréquente dans les *aortites* que nous avons cru pouvoir conclure à l'existence d'un syndrome syphilitique spécial presque aussi important pour le diagnostic que celui qu'a établi M. Babinski ; la coexistence d'une abolition du réflexe oculocardiaque et d'une aortite témoigne de l'existence à peu près certaine de syphilis.

Ces différentes recherches anatomopathologiques et expérimentales montrent tout l'intérêt du réflexe oculocardiaque pour l'étude de la vagotonie et même pour le diagnostic de certaines affections qui le provoquent habituellement.

d) *Réflexe oculogastrique.*

On est surpris de voir que la compression oculaire est capable de provoquer d'autres réflexes comme par exemple les contractions de l'estomac. Le premier, avec M. Mougeot, en l'an 1920, nous signalions l'existence du réflexe oculogastrique que M. Danielopoulo a particulièrement étudié et représenté graphiquement depuis. Il nous avait semblé que ce réflexe oculogastrique, simplement étudié par la radioscopie avec M. Lebon, se produisait avec une intensité très grande chez les ulcéreux qui sont des vagotoniques et avec une intensité bien moins considérable chez les hypochlorhydriques et chez certains atones.

L'OXALÉMIE (153)

G. — ÉTUDES CHIMIQUES ET EXPÉRIMENTALES

On peut dire que jusqu'à 1911, l'étude de l'oxalémie n'existait point. On connaissait certes l'oxalurie et les travaux ne manquent point qui ont essayé de préciser les conditions chimiques et cliniques de l'apparition de l'acide oxalique dans l'urine. C'est en 1911 que pour la première fois avec M. Bechamp, nous avons substitué le terme d'*oxalémie* à celui d'oxalurie et que nous en avons décrit les symptômes. Un certain nombre de faits cliniques et d'examens chimiques chez l'homme, nous avaient conduits à cette conception que, pour apprécier exactement les manifestations oxaliques, il était indispensable de tenir compte avant tout de la proportion d'acide oxalique contenu dans le milieu sanguin. Nos études ont été, en grande partie, expérimentales ; j'étudierai les accidents consécutifs à l'intoxication oxalique chronique, les lésions qui la caractérisent et, en dernier lieu, les phénomènes d'élimination auquel elle donne lieu.

OXALÉMIE EXPÉRIMENTALE

LES RÉACTIONS

Tous les auteurs qui ont étudié la toxicité de l'acide oxalique ont signalé les trois ordres de phénomènes : cardiaques, neuro-musculaires et respiratoires. Il semble même que M. de Cottignies et M. Sarvonat aient ajouté quelques notions intéressantes à celles déjà connues. J'ai fait avec M. Esmonet des injections sous-cutanées et intra-veineuses d'oxalate de soude aux lapins et j'ai observé, d'une part, des contractions spasmodiques et, d'autre part, de la parésie des pattes postérieures.

A ces symptômes primordiaux nous avons ajouté la diarrhée et la mucorrhée que d'ailleurs M. Trémolières avait déjà constatées, enfin l'*abaissement de la tension* artérielle, souvent précédée d'une élévation passagère, qui se répète, sans accoutumance à chaque injection successive, et qui peut atteindre un centimètre et demi de mercure. La constatation de l'hypotension artérielle contraste dans mes expériences avec une augmentation véritablement paradoxale du volume du cœur qui souvent dépasse nota-

blement, de deux grammes environ, celui des lapins témoins; peut-être cette augmentation de volume et de poids dépend-elle d'une excitation répétée du muscle cardiaque par l'acide oxalique que l'on retrouve en proportion de 1 centigramme et demi pour mille de substance desséchée. Il y a quelque analogie entre ces constatations et celles qui furent faites avec l'acide glyoxylique par Adler et d'autres auteurs.

Le *sang* dans l'intoxication expérimentale est habituellement moins coagulable; les hématies diminuent de nombre dans les deux jours qui suivent; les leucocytes parfois s'élèvent à des chiffres considérables, puisque j'ai vu jusqu'à 45 000 après l'injection d'oxalate d'ammoniaque.

LES LÉSIONS (**132**).

Les lésions expérimentales de l'intoxication oxalique sont d'un très réel intérêt; le glycogène du foie disparaît; le rein est congestionné, la bordure en brosse est fragmentée; on constate quelques amas albumineux; dans l'*estomac*, j'ai vu fréquemment de petites *érosions* gastriques et j'en ai vu même dans le duodénum et le colon ascendant. La formation de *membranes muqueuses* est très habituelle

Le rein contient souvent des dépôts crétacés d'oxalate de chaux qui siègent surtout dans la pyramide. On peut même voir dans les matières intestinales des dépôts semblables qui sont de véritables *calculs d'oxalate* en miniature. Dans l'intoxication chronique, nous nous sommes rendu compte après Kelling que les os avaient une porosité plus grande et une richesse calcaire diminuée.

Ces faits sont d'autant plus intéressants qu'ils nous expliquent, d'une part, certaines réactions cliniques observées chez l'homme dans l'oxalémie, d'autre part, la déminéralisation importante dont sont habituellement victimes les oxalémiques.

On a discuté la nature et l'origine de ces accidents et on a cru les voir tantôt dans une action toxique banale, tantôt dans une modification de la coagulation du protoplasma musculaire, tantôt dans une transformation de l'acide oxalique en oxyde de carbone, tantôt enfin dans la décalcification brutale que provoque dans les tissus l'intoxication oxalique quelle qu'elle soit. Ainsi que je le dirai plus loin, mes expérienees prouvent que cette dernière opinion est la plus vraisemblable.

ORIGINE, ÉLIMINATION, TRANSFORMATION DE L'ACIDE OXALIQUE DANS LES TISSUS

A. — *Origine*

ORIGINE ORGANIQUE.

J'ai montré chez l'homme que l'acide oxalique naissait tantôt de l'absorption de gélatine et de corps puriques, tantôt des substances hydrocarbonées; mais l'administration de ces produits donne des résultats différents suivant que l'absorption a lieu par

voie digestive ou par voie sous-cutanée. En 1912, j'avais fait avec M. Bechamp des injections sous-cutanées de *gélatine* qui avaient augmenté notablement la proportion d'acide oxalique excrété ; par contre, chez la plupart des sujets, l'injection sous-cutanée de sérum sucré ne donne aucune oxalurie. Par absorption digestive la gélatine donne des résultats inconstants, par contre, l'*administration de sucre* augmentait, d'après des expériences récentes avec MM. Schulmann et Tonnet, l'oxalurie.

ORIGINE MICROBIENNE.

C'est sans doute que l'acide oxalique naît souvent, non pas tant de la substance même que l'on introduit dans l'organisme que des *fermentations microbiennes* auxquelles elle donne naissance ; cela confirme, en partie, l'opinion de Zopf, de Banning qui ont trouvé dans les selles, plus spécialement chez les diabétiques. des bacilles oxaligènes.

La question de l'origine exogène de l'acide oxalique est donc à l'étude. Je n'insiste pas sur l'origine endogène sur laquelle je n'ai point fait chez l'animal d'expériences particulières.

Lorsque l'acide oxalique s'accroît dans l'organisme, la première conséquence en est l'augmentation de l'oxalémie ; l'acide oxalique s'éliminant par l'urine, il est naturel d'en trouver des chiffres élevés dans l'imperméabilité rénale expérimentale.

RÉTENTION RÉNALE

La simple ligature des uretères fait apparaître chez le lapin des oxalémies triples de la normale ; en injectant dans les veines 10 grammes d'oxalate de soude, on obtient un accroissement durable qui ne se voit pas chez le normal ; cette constatation de l'hyperoxalémie des rénaux, se retrouve dans les néphrites humaines.

B. — *Élimination de l'acide oxalique.*

Avec MM. Bechamp et Tonnet, j'ai introduit sous la peau un sel soluble, l'oxalate de soude. L'oxalémie qui en est momentanément la conséquence ne dure guère qu'une heure et demie, car une grande partie s'élimine par l'urine. L'introduction d'oxalate de chaux sous la peau des lapins ne modifie point ou peu l'oxalémie et l'oxalurie.

L'élimination rénale ne suffit point à la décharge de l'organisme.

Le foie et la bile contiennent, ainsi que je l'ai vu chez les lapins intoxiqués, de l'acide oxalique. Bien plus, en injectant pendant six jours à des lapins dix centigrammes d'oxalate de soude, j'ai retrouvé dans l'*estomac* 2 centigrammes pour 100, dans l'*intestin* douze centigrammes et ces chiffres sont beaucoup plus élevés que ceux

que j'obtenais chez les témoins. Je crois donc que l'élimination de l'acide oxalique se fait en partie par la muqueuse gastrique et intestinale.

L'élimination par le poumon a été prouvée par Sarvonat. J'en ai rapporté quelques preuves par des dosages dans les crachats de certains individus asthmatiques. Quant à l'élimination par la sueur, elle est impossible à démontrer chez l'animal.

C. — *Fixation de l'acide oxalique.*

Je me suis rendu compte avec MM. Bechamp et Binet que, dans l'intoxication oxalique chronique de l'animal, on pouvait constater dans les organes, un accroissement notable de l'acide oxalique. Chez deux chiens, j'ai trouvé, pour 100 parties de substance sèche : dans le muscle, 17 milligrammes; dans l'estomac, 32; dans le cerveau 25. Chez trois lapins intoxiqués avec 60 et 90 centigrammes d'acide oxalique, j'ai trouvé pour 100 parties de matière sèche 2 centigrammes dans l'estomac, 12 dans l'intestin. 4 dans le cerveau et 1 seulement dans les muscles, le cœur et le foie.

J'ajoute que les os d'un lapin intoxiqué par 1 gr. 70 d'oxalate de soude, contenaient 30 centigrammes pour mille de tissu osseux, ce qui est énorme. De cette constatation, il résulte que l'acide oxalique se fixe surtout dans le *système nerveux* et *dans les os*. Chez l'homme, on peut vérifier ces conclusions; en effet, il m'a été possible de trouver jusqu'à 4 centigrammes pour mille d'acide oxalique dans le cerveau d'un diabétique oxalurique et de constater microscopiquement des cristaux d'oxalate de chaux jusque dans les plexus abdominaux et le nerf sciatique.

D. — *Destruction de l'acide oxalique.*

Dans l'organisme animal, ainsi que l'avaient vu MM. Lépine et Boulud, on saisit parfois la transformation de l'acide oxalique en oxyde de carbone, mais il est une autre transformation sur laquelle j'ai insisté et qui se trouve infiniment plus facile : c'est la transformation de l'*acide oxalique en acide carbonique*. Cet acide carbonique se transformera en carbonate de chaux. On peut avoir la preuve de cette transformation par l'étude de l'acide carbonique éliminé par les voies respiratoires mais sur ce point, mes résultats sont peu démonstratifs; on peut aussi l'avoir par l'étude des transformations d'une certaine quantité d'oxalate de chaux déposé dans les tissus d'un animal. Avec MM. Schulmann et Tonnet, j'ai introduit à plusieurs reprises dans le péritoine et le tissu musculaire et sous-cutané, des doses de 20 à 50 centigrammes d'oxalate de chaux. Dans plusieurs expériences, pour obtenir des résultats plus positifs, cet oxalate de chaux était introduit dans un sac de collodion. Il ne peut donc y avoir aucune erreur. Dans le muscle, la transformation atteint environ 10 pour 100; dans le péritoine, elle peut aller presque jusqu'à 20 pour 100, dans un délai d'un mois environ; sous la peau les résultats sont sensiblement négatifs. Nous en concluons que l'oxalate de chaux se

transforme, *in situ*, en carbonate de chaux et que d'assez nombreux *calculs de carbonate* peuvent n'être que *des oxalates transformés*.

Quand l'oxalate n'est pas précipité, il peut se retrouver aussi dans les tissus. En même temps que M. Sarvonat, j'ai étudié l'action *in vitro*, du rein, du foie, de la moelle, du sang, des sérosités. J'ai obtenu, après trois jours de séjour aseptique à l'étuve, une action appréciable du sang et de la moelle osseuse, une action énergique du rein, très énergique du foie, puisqu'elle va jusqu'à la destruction de 80 pour 100 de la dose introduite. Ces faits sont sensiblement identiques à ceux qu'a obtenus M. Sarvonat.

J'ai été plus loin et j'ai voulu voir si l'action du sang normal et pathologique était différente. Le sang normal m'a donné des destructions du quart; le sang pneumonique des destructions du tiers; mais le sang des goutteux ne m'a donné qu'une destruction du sixième. Il semble donc que certaines maladies puissent exagérer le pouvoir destructeur du sang et que l'*état goutteux*, au contraire, le *diminue notablement*.

E. — *La décalcification de l'acide oxalique* (134-137).

J'ai dit plus haut que la *décalcification* était un des caractères de l'intoxication oxalique et l'une des causes des accidents observés. L'affinité de l'acide oxalique pour la chaux est prouvée par la teneur plus élevée en chaux, du sang, des crachats, des mucosités intestinales, des liquides organiques des animaux ou de l'homme intoxiqué. Elle est prouvée aussi par la combinaison, quasi constante, dans l'organisme, de l'acide oxalique à la chaux sous forme d'oxalate de chaux. Cet oxalate de chaux est éminemment précipitable surtout dans un milieu alcalin ou pauvre en substance magnésienne. La chaux diminue sans doute la toxicité de l'acide oxalique. J'ai prouvé avec Esmonet que le chlorure de calcium pouvait préserver les lapins de la paralysie oxalique du train postérieur. M. de Coutignies a obtenu les mêmes résultats avec le glycéro-phosphate de chaux; MM. Howel et Sarvonat ont constaté que le cœur, troublé dans son excitation par l'oxalate de soude, reprenait son excitabilité normale par addition de chlorure de calcium. Il n'est donc pas étonnant que l'intoxication oxalique s'accompagne d'une décalcification de l'organisme. J'ai vu chez le lapin, la chaux fécale augmenter de 3 à 5 0/0; chez l'homme, j'ai trouvé 40 à 50 0/0 de chaux dans les matières, ce qui est considérable. Les mucorrhées intestinales oxaliques contiennent 5 à 6 0/00 de calcaire. Quant au tissu osseux, j'ai vérifié la conclusion de M. Sarvonat, à savoir qu'il perdait une grande partie de sa substance calcaire dans l'intoxication oxalique, clinique ou expérimentale.

OXALÉMIE HUMAINE

A la lumière de ces recherches expérimentales, on comprend quelles peuvent être les conditions d'apparition : la symptomatologie, les accidents et le traitement de l'oxa-

lémie. Quelle que soit l'origine de la goutte oxalique, qu'elle dépende d'un trouble de nutrition autonome ou secondaire, que l'acide oxalique vienne de l'alimentation, des tissus, ou de telles fermentations intestinales du sucre, il existe une oxalémie avec ses symptômes propres, musculaires, nerveux, vasculaires et digestifs. On voit chez l'homme toutes les manifestations et réactions qu'on voit chez l'animal.

L'oxalémie s'annonce souvent par une série de symptômes discrets qu'on peut très justement désigner sous le nom de *petits signes* de l'oxalémie. Le terme employé pour la première fois par le professeur Teissier, est absolument exact et excellent, et il mérite d'être conservé. Ces signes témoignent d'une imprégnation légère, mais constituent comme autant d'avant-coureurs de la maladie ou de l'intoxication constituée.

C'est d'abord un état de malaise digestif qui est fréquent, de la gêne sans douleur véritable : un foie torpide, dont la torpeur s'accuse par l'abaissement du coefficient azoturique; une constipation habituelle.

A ces symptômes, d'ordre assez banal mais dont l'ensemble peut impressionner, on peut ajouter la dysurie signalée par Teissier, la pollakiurie, l'agacement uréthral qui traduisent l'élimination de l'oxalate de chaux et surtout une fatigabilité marquée, qui contraste avec l'excitabilité anormale du sujet; de la céphalée et des migraines; des douleurs musculaires et osseuses.

Les grands signes (**147-153**). — Les uns sont bruyants, d'autres doivent être recherchés et leur caractère s'accentue progressivement.

L'*estomac* est nauséeux, douloureux spécialement à la fin des digestions; l'*intestin* est *mucorrhéique*, et cette mucorrhée s'accompagne de spasmes et de douleurs. Des crises que j'ai décrites avec Binet apparaissent de temps à autre, fort pénibles : elles prennent l'abdomen tout entier plutôt que l'estomac ou l'intestin. Les points cœliaques sont douloureux. Ce sont des *crises solaires;* les symptômes en sont fugaces. Elles s'apparentent en tous points aux crises nerveuses de l'abdomen auxquelles j'ai donné le nom de « cœlialgies ». Elles peuvent en imposer pour le tabes.

La fatigabilité s'exagère, la dépression nerveuse et la psychasthénie apparaissent; la mémoire est souvent diminuée et l'*hypotension* artérielle est habituelle : elle s'oppose à l'hypertension de certains goutteux.

Je me contente de citer l'hématurie bien connue et la *leucocyturie*.

Sur cet ensemble qui n'est pas certes pathognomonique, et qui représente d'une part des phénomènes d'imprégnation, d'autre part des phénomènes d'élimination, peuvent se détacher de véritables accidents : ce sont le rhumatisme et les arthralgies, la lithiase intestinale et la lithiase urinaire qui sont, pour une grande part, des accidents de précipitation.

Les accidents (**129-148-134**). — Le *rhumatisme* existe dans l'oxalémie. Il est discret ou intense. localisé aux extrémités ou fixé au pourtour des grosses jointures. Certaines

nodosités d'Heberden, de Bouchard, certaines déformations en flexion, baïonnette, en coup de vent, semblent évoluer avec une oxalémie marquée.

J'ai même constaté la rétraction de l'aponévrose palmaire et l'hygroma olécranien.

La relation de ces accidents avec l'intoxication oxalique est prouvée par l'accroissement des douleurs ou des déformations après l'absorption d'oxalate de soude. Vient ensuite la lithiase rénale qui est très connue.

Viennent enfin les grands accidents digestifs, au premier rang desquels il faut placer la *lithiase intestinale* que j'ai le premier décrite, avec ses petits calculs fins, sableux,

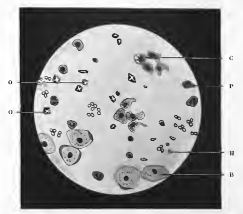


Fig. 19 — Cristaux d'oxalate de chaux dans le liquide de lavage d'un oxalémique atteint d'ulcère de l'estomac.
B, cellules pavimenteuses;
P, leucocytes polynucléaires;
C, cellules gastriques; H. globules rouges;
O, cristaux d'oxalate de chaux.

gris jaunâtre, qui renferment jusqu'à 25 pour 100 d'oxalate de chaux. Cette lithiase sans doute hématogène ou humorale s'oppose, par son origine et son aspect, à la lithiase carbonophosphatique de l'intestin. Les *ulcérations* gastroduodénales dont j'ai recueilli actuellement sept cas, s'accusent par des hémorragies souvent abondantes et même mortelles, dont le substratum anatomique se réduit souvent à une érosion superficielle douloureuse mais passagère. Je rappellerai le cas d'un malade atteint de lithiase intestinale oxalique qui mourut d'hémorragie duodénale; trois autres qui firent des hématémèses oxaliques après plusieurs jours de douleurs tardives et dans le liquide hémorragique desquels on trouva des cristaux oxaliques en abondance.

Ces divers symptômes peuvent se grouper différemment et constituer des types cliniques spéciaux dont la forme gastrique et intestinale, alternant ou non avec les déterminations rénales, est la plus intéressante.

Enfin on y voit la *déminéralisation*, la plupart des oxaluriques perdent de la chaux et du phosphore par l'urine et par l'intestin.

Ces constatations cliniques sur lesquelles je ne peux m'étendre commandent une thérapeutique de dissolution par les citrates, d'élimination par la théobromine, de minéralisation par les sels solubles de soude et de chaux et par le phosphore

Bien que depuis les recherches que j'ai faites, l'oxalémie ait trouvé sa place dans les traités classiques, elle n'est encore pas admise, du moins sous la forme où je l'ai étudiée, par tous les auteurs; sans doute parce que le dosage de l'acide oxalique dans le sang est délicat. C'est de ce dosage dont je parlerai en terminant.

DIAGNOSTIC CHIMIQUE DE L'OXALÉMIE (399).

Certes on peut reconnaître une oxalémie aux divers symptômes que j'ai indiqués plus haut; on peut trouver dans les vomissements d'un gastropathe, dans les urines d'un lithiasique, dans l'intestin même et dans le liquide céphalo-rachidien d'un nerveux, de l'acide oxalique ou des cristaux d'oxalate de chaux, voire même du sable. Mais ce qui fait plus souvent le diagnostic, c'est le *dosage* de l'acide oxalique du sang. J'ai longuement étudié ce dosage depuis 10 ans et donné, en même temps que Sarvonat avec M. Bechamp, une méthode par le phospho-tungsate de soude avec laquelle on obtenait des chiffres voisins de la vérité. Mais la sensibilité de cette méthode était encore insuffisante. Avec M. Tonnet, nous avons donné en 1924, une méthode nouvelle basée sur la précipitation par l'acide trichloracétique et terminée par le titrage au permanganate. Alors que les chiffres d'oxalémie que nous avons jadis constatés ne dépassaient guère 8 centigrammes, nous obtenons aujourd'hui, dans les mêmes cas, jusqu'à 17 centigrammes et même 35 dans des diabètes, des lithiases de l'intestin, des rhumatismes chroniques et des états dépressifs.

Ainsi l'acide oxalique n'est pas la trouvaille difficile et heureuse d'une technique raffinée. Les proportions dans lesquelles il se trouve dans le sang dépassent même celles de l'acide urique. Et, je le répète, quelle que soit la genèse de l'oxalémie, elle constitue un *état chimique formel et indiscutable* et possède une caractéristique clinique et des symptômes particuliers.

II. — ÉTUDES BIOLOGIQUES SUR LA CALCÉMIE

1° LE TAUX DU CALCIUM DU SANG.

Nous avons fait voir avec M. Bechamp que la quantité de chaux du sang total oscillait entre 6 à 7 centigrammes pour 1000 de partie fraîche. Cette proportion s'élève dans l'asystolie, l'athérome et les néphrites; elle s'élève aussi dans certaines maladies infectieuses aiguës comme la pneumonie et le rhumatisme articulaire; dans certaines maladies chroniques comme la tuberculose. Dans tous ces cas, l'augmentation de la quantité de chaux du sang tient, d'une part à la décalcification des tissus, et d'autre part à la rétention par insuffisance du rein. Si l'on examine les organes de ces malades, on trouve souvent une diminution de la chaux des tissus. Par ailleurs, quand on étudie certaines affections du tube digestif sur lesquelles d'ailleurs M. Robin a déjà attiré l'attention, telles que l'hyperchlorhydrie ou bien, comme je l'ai fait avec Bechamp, les entérites et les mucorrhées, on s'aperçoit que la proportion de chaux du sang diminue notablement pour s'abaisser parfois au-dessous de 3 centigrammes.

2° ÉLIMINATION DE LA CHAUX INTESTINALE DANS LES MALADIES DE L'INTESTIN (128-137).

Toujours l'irritation intestinale, si minime soit-elle, augmente les déchets calcaires de l'intestin; chez le lapin la simple ingestion d'aloès ou de sulfate de soude, produit une élimination rapide de 50 et même 90 pour 100 de la chaux ingérée. Cette élimination ne tient pas seulement à la non-assimilation de la chaux alimentaire mais aussi à son excrétion excessive par l'intestin, car il est des cas où la quantité de chaux éliminée dépasse notablement la proportion de la chaux ingérée. J'ai étudié, à ce point de vue, plusieurs types d'entérite muco-membraneuse, cholériforme, typhique, calculeuse; la chaux a été dosée par la méthode classique. Les résultats que j'ai obtenus sont les suivants : dans les entéro-colites muco-membraneuses, la quantité de chaux intestinale représente jusqu'à 170 pour 100 de la chaux ingérée; dans les lithiases, 140 pour 100 et dans les entérites aiguës ou tuberculeuses de 40 à 117 pour 100 de la chaux introduite; dans ces différentes affections on trouve parfois du sable intestinal. Le sable carbono-phosphatique est peut-être un peu plus riche en chaux que le

sable oxalique. Il y a également dans un intestin des sels de chaux qui restent solubilisés, ainsi qu'il se produit dans les diarrhées et ces sels jouent un rôle dans la production des membranes.

3° L'ÉLIMINATION CALCIQUE INTESTINALE ET LA COAGULATION DU MUCUS (127).

M. Roger a montré l'influence de la bile sur la dissolution du mucus. Je crois que la coagulation du mucus dépend encore de la proportion de sels calcaires que contiennent les liquides intestinaux. Le fait, difficilement vérifiable *in vivo*, peut être vérifié *in vitro* lorsqu'on ajoute, ainsi que nous l'avons fait, à des liquides diarrhéiques, en apparence fluides, une certaine quantité de sel calcaire soluble.

4° LA CHAUX DANS LES TISSUS (130-137).

La soustraction quotidienne de chaux doit avoir pour conséquence dans ces états intestinaux la diminution des sels calcaires du sang et des tissus. J'ai déja dit plus haut que le sang perdait à peu prés moitié de sel calcaire. Si chez l'animal, on examine le cœur, on trouve qu'il ne contient plus que 28 centigrammes pour 1000 de chaux au lieu de 54 et le sang 5 centigrammes seulement au lieu de 6 et même 8 que nous avons trouvés chez un athéromateux. Je ne puis donner aucun résultat en ce qui concerne la chaux fixe des os, car elle subit dans ce cas des variations presque impondérables et les différences constatées dans les dosages sont trop faibles pour permettre une conclusion quelconque.

5° LA DÉCALCIFICATION SANGUINE DES INTOXIQUÉS PAR L'YPÉRITE.

Les dosages que j'ai faits dans le sang avec M. Verpy témoignent de troubles profonds de la minéralisation chez les sujets intoxiqués par les gaz de guerre. 14 soldats ont été examinés ; la quantité de chaux est assez inconstante mais la proportion de matières minérales totales atteint des chiffres en moyenne de 10 à 20 pour 100 inférieurs aux chiffres normaux ; la quantité de phosphore total représente jusqu'à 2 fois moins dans certains cas que le phosphore du sang d'un sujet sain.

6° CONSÉQUENCES DE CETTE DÉCALCIFICATION.

Il est assez difficile de dire quand on constate des hémorragies, de l'hypotension artérielle, des érythèmes, des démangeaisons, de l'irritatibilité nerveuse, de l'asthénie, si ces symptômes sont véritablement ou exclusivement dus à cette décalcification. Il

est certain que les variations du calcium sanguin doivent être envisagées aujourd'hui d'une façon différente de celle, toute globale et de chimie un peu simpliste, où nous l'envisagions jadis. L'ion calcium et l'équilibre acide-base du milieu sanguin ont une importance plus grande que n'en a le total de la chaux contenu dans le sang. Toutes ces recherches seraient donc à reprendre à un point de vue chimie physique. Quoi qu'il en soit, dans les états hypocalcémiques il est indispensable de recourir à la médication et au régime *calcifiants*. Nous avons avec Gouraud divisé les aliments en calcifiants moyens, quand leur coefficient dépasse 1 pour 1000; calcifiants forts, quand le coefficient dépasse 2 pour 1000 et calcifiants faibles quand le coefficient est inférieur à 1. Dans les aliments moyens, on trouve le lait de jument, les pois et les lentilles ; dans les calcifiants forts : le lait de vache, le fromage, les œufs, les choux, les fraises ; dans les aliments pauvres : le pain, la viande, le poisson, les pommes de terre, et la plupart des fruits. Mais le tout n'est pas de prendre la chaux, il faut encore l'assimiler : à ce point de vue la capacité d'assimilation de l'individu adulte est infiniment moins grande que celle de l'enfant. De plus, nous avons vu avec M. Barillié que, en dissociant les combinaisons calcaires, l'ébullition diminuait l'absorption de la chaux. Enfin il est bien connu que l'ébullition de la plupart des légumes enlève à ces légumes une partie de leur matière minérale. L'un des meilleurs calcifiants que l'on puisse trouver est l'*huile phosphorée*. En injection sous cutanée, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, elle diminue notablement l'excrétion de la chaux totale.

7° L'HYPERCALCÉMIE (**130**).

L'hypercalcémie de certaines affections est passagère.

Il est des hypercalcémies durables ou les tissus et le sang contiennent un excès de sels calcaires.

L'hypercalcémie vraie se trouve dans l'*athérome* des vieillards et dans certains états chroniques, ostéo-malaciques, et tant d'autres qui ont été étudiés depuis chez l'enfant et l'adulte. On peut dire que ces hypercalcémies peuvent, chez les vieillards, expliquer, dans une certaine mesure, le dépôt abondant de sel calcaire dans les tuniques des artères, aussi bien que dans les cartilages. Chez l'animal, la quantité de chaux d'un lapin adulte ou âgé est plus considérable sans contredit que celle d'un lapin jeune. La femelle et la mère présentent un coefficient calcaire plus élevé que le mâle. Le rapport de la calcification avec la production de l'athérome expérimental méritait d'être étudié.

8° LA CHAUX ET LES ARTÈRES (**110-111**).

C'est ce que j'ai fait successivement avec MM. Boveri et Gouraud. La chaux est un élément spécifique indispensable à tous les tissus de l'organisme. Le conflit des sels de calcium et de sodium, de magnésium et de potassium, jouent un rôle dans la

précipitation des substances calcaires au sein même de ces tissus. Quand on fait ingérer à un lapin quotidiennement un à deux grammes de chlorure de calcium oubien deux à huit grammes de carbone-phosphate de chaux, on constate une *hypertrophie* énorme du *cœur* qui va jusqu'à 10 grammes, presque double de la normale. Dans une aorte de lapin, on trouve jusqu'a 7,5 cgr. de chaux pour 1000 de la paroi totale. On peut donc supposer que l'augmentation de la chaux des tissus dans certains états pathologiques puisse faciliter sinon l'athérome, du moins la calcification des artères qui n'en est que le perfectionnement. Nous avons donc donné à nos lapins quotidiennement de la chaux dans la forme et dans la proportion indiquées plus haut et nous leur avons injecté de l'adrénaline. Les lapins jeunes n'ont point fait de calcification, les lapins vieux en ont fait plus facilement que les femelles et les lapins surchargés artificiellement de sels calcaires ont fait les lésions de beaucoup les plus étendues. Nous avons donc cru pouvoir conclure à l'importance de la *surcalcification* des tissus pour la production de l'*athérome*. Et nous avons conseillé avec Gouraud l'administration d'un régime dépourvu de sels calcaires aux athéromateux ou aux vieillards en imminence d'athéromes; ce régime est, bien entendu, l'inverse de celui des sujets hypocalcémiques.

9° MÉDICAMENTS DÉCALCIFIANTS (**122**).

A côté du régime il faut un traitement décalcifiant pour éviter les calcifications nouvelles sinon pour dissoudre les anciennes.

Ce ne seront pas les acides, car il est remarquable de voir que les acides lactique et citrique, qui augmentent le coefficient calcique des tissus mous (1 gr. 40 pour 1000 dans les muscles au lieu de 0,52), facilitent la production de l'athérome chez l'animal d'expérience et peuvent même le provoquer directement.

On a beaucoup discuté sur l'influence anti-athéromateuse de l'*iode* et des iodures. Koranyi, Boveri semblent l'admettre. Thévenot, Ball, Hedinger, Kalambarov la nient de la façon la plus formelle. J'ai recherché avec M. Gaillard si certains médicaments exerçaient cette action décalcifiante qui pourrait être une des raisons de leur efficacité.

J'ai pris deux lots de 8 cobayes. Dans chaque lot, 4 recevaient quotidiennement 5, 10 et 20 centigr. d'iodure de potassium; les 4 autres restaient comme témoins. Après trois semaines, tous étaient sacrifiés, et leurs organes calcinés et traités par la méthode classique. Voici les résultats :

A) Iodure 0,10 centigr. et 0,20.			Témoins.	
Os.	122	0/00	163	0/00
Muscles	2,9	—	0,52	—
B) Iodure 0,05 centigr.			**Témoins.**	
Os.	154,42	—	154,25	—
Muscles	1,36	—	0,52	—
Peau.	3,28	—	0,87	—

L'iodure paraît donc bien, à cette dose tout au moins, diminuer la minéralisation des os mais accroître parallèlement le charge minérale des muscles et de la peau.

C'est donc sans conteste un médicament décalcifiant, mais son action décalcifiante n'est nullement élective.

Nous ne croyons pas que le *bicarbonate de soude* soit passible des mêmes objections : à la dose de 10 à 15 centigrammes par jour chez l'animal, il semble provoquer une diminution notable de la chaux contenue dans le tissu cardio-vasculaire (0,90 au lieu de 1,10 chez le lapin), alors que la richesse des os en chaux ne subit aucune variation. Il semble donc préférable aux autres médicaments.

Il y a enfin les *purgations* qui évacuent du calcaire par l'intestin et les diurétiques ; mais ces derniers n'accroissent nullement la chaux urinaire en proportion de la polyurie qu'ils provoquent.

10° LA CHAUX ET LE CANCER (420).

La métabolisme de la chaux est d'un intérêt capital en matière de cancer. J'ai dit plus haut quelle importance présentaient certaines recherches sur les variations du rapport potassium-calcium. Je n'y reviendrai pas, mais je rappellerai cependant que le pourcentage de calcium semble diminuer dans les tumeurs à marche rapide et diminuer aussi dans les tissus des animaux chez lesquels expérimentalement le cancer prend le plus aisément.

Telles sont les quelques considérations que mes expériences personnelles m'ont permis de développer sur la calcémie. Étant donné l'époque où elles ont été faites quelques-unes de ces recherches représentent inconstestablement une chimie un peu élémentaire ; il semble cependant qu'elles restent exactes et qu'elles conservent un certain intérêt.

II. — LA LEUCOPÉDÈSE GASTRIQUE (366)

I. — LEUCOPÉDÈSE PHYSIOLOGIQUE

Les liquides de digestion gastrique renferment des leucocytes en abondance, et cette leucocytose est si constante, elle obéit à des lois si précises, la courbe en est si nettement dessinée, qu'il est impossible de n'y point voir une réaction nécessaire et physiologique.

L'afflux leucocytaire dans la cavité gastrique se produit dès l'arrivée des aliments;

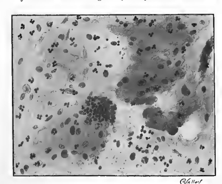


Fig. 20. — Le culot de centrifugation d'un liquide sucré extrait de l'estomac 30 minutes après son ingestion. Énorme proportion de polynucléaires.

il précède la réaction chimique et suit le rétablissement de l'équilibre osmotique de la solution ingérée.

Ces leucocytes jouent un double rôle : protecteur et fermentaire.

Leur pouvoir protéolytique, amylolytique, et même lipasique, est tel qu'il peut même suppléer celui d'un suc gastrique défaillant.

Le pouvoir protecteur et antitoxique se manifeste à l'égard de tout aliment, et l'anaphylaxie dépend en partie de son insuffisance.

Le leucocyte ne vient pas des réserves leucocytaires de la muqueuse, ni du follicule; il sort du sang par diapédèse, il traverse l'épithélium sans s'y arrêter et tombe dans la cavité de l'organe, où il se mélange au chyme.

J'ai donné, avec M. Marchal, à cette réaction le nom significatif de « leucopédèse », qui nous a été proposé par le professeur Richet. Cette leucopédèse, avant nos recherches, était à peu près inconnue.

J'étudierai succinctement la leucopédèse physiologique et la leucopédèse pathologique.

Voici tout d'abord la technique :

On s'assure par le tubage que l'estomac est complètement évacué; on le lave à l'eau et on fait ingérer 125 centimètres cubes du liquide à étudier : bouillon, peptones, sucre ou huile.

On se sert d'un tube un peu plus gros que le tube de Einhorn, on le fait aisément avaler au sujet et on aspire à la seringue tous les quarts d'heure un peu de liquide que l'on soumet à l'examen. Il faut éviter la déglutition de salive, car la salive apporte les leucocytes de la bouche.

Ce liquide est dilué au dixième et la numération des éléments se fait à la cellule de Nagcotte.

A. — Leucopédèse alimentaire (343-348-350).

Les leucocytes peuvent atteindre plusieurs milliers par millimètre cube. Ce sont pour la plupart des polynucléaires dont le taux atteint 60 à 70 0/0, des lymphocytes et de rares éosinophiles. La proportion semble donc assez analogue à celle du sang, ce qui vient à l'appui de la conception diapédétique de cette leucocytose.

Les aliments, quelle que soit leur nature, provoquent l'afflux des leucocytes avec autant de constance qu'ils provoquent la sécrétion du suc chlorhydropeptique.

Parmi les protéiques, l'albumine d'œuf fait des leucopédèses discrètes, la peptone des leucocytoses beaucoup plus élevées. Il suffit de 125 grammes d'une solution de peptone à 1 0/0 pour provoquer une leucopédèse de 1000 à 1500 éléments au bout d'une heure, de 2500 à 5000 au bout de deux heures.

Avec les hydrocarbonés, nous obtenons des chiffres plus élevés encore.

L'empois d'amidon, dans douze examens pratiqués, provoque un afflux de plus de 2000 au bout d'une heure, de près de 5000 après une heure et demie : la réaction est plus précoce qu'avec les substances albumineuses; le sucre agit de même, qu'il soit de la saccharose, du glucose ou même du sucre de lait.

Il est difficile d'apprécier la leucopédèse produite par les corps gras et spécialement par l'huile, toute numération étant à peu près impossible en milieu huileux. Elle existe cependant.

La numération des diverses variétés de leucocytes donne des résultats analogues à celle du milieu sanguin. Le taux des polynucléaires domine, parfois un peu plus élevé, parfois un peu plus bas que celui du sang. En général de 70 avec les protéiques, il est de 60-65 en moyenne avec les hydrocarbonés, mais seulement de 50 à 60 avec les huiles. Le pourcentage avec les deux premiers se maintient à peu près tel pendant les trois heures de l'examen ; avec l'huile, les lymphocytes « gagnent du terrain » ; peut-être jouent-ils un rôle électif dans la digestion des graisses ?

MINUTES	GLUCOSE 5/125	GLUCOSE 10/125	SACCHAROSE 10/125	Na Cl 2/125	Ca Cl² 2/125
15	1.552	1 110	1.912	800	1.650
30	948	715	1.472	745	1.000
45		998	2.136	852	1.890
1	1.972	995	1.140	930	990
2	2.882	3 255	1 550	1.200	1 630
3	2.772	3.335	1 365	2.845	

Ainsi que le montre le tableau ci-dessus, la matière de cristalloïde a une influence

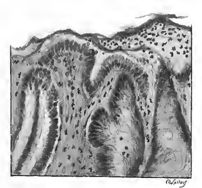


Fig. 21. — Examen anatomique d'une muqueuse gastrique de chien 45 minutes après absorption de sucre.
Les leucocytes affluent dans les espaces périglandulaires, traversent la muqueuse et se répandent à la surface.

incontestable, puisque le chlorure de calcium fait plus que le chlorure de sodium, le

glucose que la saccharose ; mais, pour un même cristalloïde, le titre de la solution doit être aussi considéré.

Les aliments de l'homme sont des complexes d'albumine, de sucre et de sels. Le bouillon de viande, le bouillon de poisson, le lait même, concentrent, en un même produit, toutes les facultés leucopédétiques de leurs composants.

Le lait n'est pas extrêmement actif, mais les bouillons le sont puissamment.

Quand il s'agit d'aliments solides, la question est un peu différente. L'afflux de leucocytes est fractionné parce que des dissolutions nouvelles se produisent constamment.

Il est remarquable de voir que les produits de dislocation des albumines ou des farineux sont des excitants leucocytaires plus actifs que les substances mères. L'albumine fait moins que la peptone, et l'amidon que le sucre.

La *courbe digestive* d'un repas complet : pain, viande, œuf, est certes continue, mais elle *résulte d'appels constants, successifs ou subintrants*. Elle se renouvelle et se modifie sans cesse au fur et à mesure de la digestion.

B. — LEUCOPÉDÈSE ET SÉCRÉTION

Quel rapport existe-t-il entre la leucopédèse gastrique et la sécrétion ? Le parallélisme est fréquent, mais le plus souvent les deux réactions sont indépendantes, et il est des cas où elles sont nettement dissociées.

L'eau distillée appelle 0,2 d'acide chlorhydrique et 400 leucocytes; l'eau glucosée 0,5 d'acide et 2000 leucocytes; l'eau peptonée 1,5 d'acide et 2000 éléments; l'eau alcoolisée 1,7 d'acide et 1200 éléments seulement. On peut voir des chiffres d'acide très bas et des leucocytoses élevées et inversement. Cette dissociation se retrouvera encore plus accentuée à l'état pathologique et aussi sous l'influence d'agents thérapeutiques.

Pourtant, la secrétion chlorhydropeptique a une influence sur la réaction leucocytaire.

Le suc gastrique lui-même, du moins certains de ses composants, ont sur la diapédèse des leucocytes une action puissante.

Et le suc pancréatique, qui reflue dans l'estomac non seulement après l'absorption d'huile, mais après l'absorption d'hydrocarbones, a également une action sur la leucopédèse.

Ces deux substances, pepsine et trypsine, à des doses faibles de 1 p. 100, donnent des résultats sensiblement supérieurs à ceux que produit une même proportion de peptone pure.

Le tableau suivant le prouve surabondamment :

Minutes	Peptone	Pepsine	Trypsine	
—	—	—	—	
	125	125	125	
15	989	1670	1545	
30	445	940	450	
45	770	1315	700	Leucocytes
60	635	1920	1260	pour
120	2060	1930	1900	1 mm. cube
180	2240	3880	2935	

L'adjonction de quelques gouttes d'acide chlorhydrique à la pepsine diminue la réaction au lieu de l'accroître. Il est vrai que l'action leucopédétique de l'acide chlorhydrique pur en solution physiologique à 2 ou 3 0/00 est peu importante et fugace.

Par contre, l'alcalinisation de la trypsine par du carbonate de soude entraîne une leucopédèse à peu près identique à celle de la trypsine pure mais dont l'acmé est plus précoce.

Minutes	Pepsine pure 1.25-125 gr.	HCL pur 1 p. 1000	Trypsine pure 1.25-125 gr.	Trypsine alcaline
—	—	—	—	—
15	1.670	1.350	1.345	1.110
30	940	750	450	612
45	1.315	700	760	1.152
60	1.920	700	760	1.152
120	1.930		1.900	2.932
180	3.880		2.935	2.000

L'action leucopédétique des sécrétions digestives s'ajoute donc dans l'estomac à l'action excitoleucocytaire des aliments solubilisés. Et cette action paraît appartenir aux *seuls ferments* que ces sécrétions contiennent.

C. — INFLUENCE DU NERF VAGUE ET DE SA SECTION (407).

La leucopédèse est un processus chimiotactique. Elle est aussi conditionnée par le système nerveux. La preuve en est apportée déjà par l'étude de la leucopédèse psychique, ou pour reprendre le mot de Pavlov à propos de la sécrétion, la leucopédèse d'appétit. Il est probable que ce réflexe passe par le vague, mais ici les expériences donnent des résultats un peu paradoxaux, car le *vague apparaît comme inhibiteur* et non comme excitant de la leucopédèse.

En effet, après la section des vagues au cou, chez le chien, la *leucopédèse alimentaire est supérieure de trois* à *quatre fois* à la leucopédèse antérieure et peut atteindre 6000 leucocytes.

Nous avons pratiqué la section des vagues au cou chez le chien.

La première expérience n'a donné qu'un accroissement de leucocytes de 156 à 424 ; mais la deuxième fut plus démonstrative :

Nous avions pris toutes les précautions désirables. Nous avions soumis notre chien, 24 heures auparavant, à des prélèvements de liquides gastriques dans les mêmes conditions d'expérience et d'anesthésie. Il est important d'administrer la même dose de substance anesthésique : en effet, Cantacuzène a montré que la narcose réduit la diapédèse des leucocytes à travers les tissus; et cette inévitable cause d'erreur dans l'appréciation absolue doit être égalisée au cours des deux étapes expérimentales.

MINUTES	NOMBRE DE LEUCOCYTES PAR mm³ 1er jour.	NOMBRE DE LEUCOCYTES PAR mm³ 5e jour.
30′	448	1.844
50′		Vagotomie double
60′	752	8.356
90′	1.272	6.736

A la 30e minute, la leucopédèse est plus intense le second jour que le premier : puisque le nombre des globules blancs augmente considérablement, atteint 8300, puis 6700, soit *le quadruple de la leucopédèse initiale.*

D. — Action des médicaments (352-370).

L'atropine est le premier que nous ayons utilisé. A la dose de 1/2 milligramme

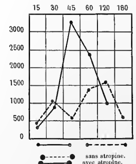


Fig. 22. — Courbe de la leucopédèse gastrique après ingestion de bouillon avec et sans atropine.

en injection et même en ingestion elle aecrott parfois la leucopédèse jusqu'à 9000 éléments chez l'homme, et 2 à 3000 chez le chien (**398**).

L'ésérine, par contre, diminue notablement la leucopédèse (**406**).

L'antipyrine donne, ainsi que l'adrénaline, des résultats inconstants

La pilocarpine provoque un léger aceroissement.

Il est intéressant d'opposer l'*action leucopédétique si différente de l'ésérine et de l'atropine* à leur aetiou inverse sur la sécrétion.

La leueopédése semble donc bien dépendre du systéme nerveux et exige une certaine inhibition du X.

Je ne signalerai guère d'autres médicaments, si ce n'est les *amers*.

Pour vérifier l'action si discutée des amers sur l'estomac, nous l'avons étudiée dans ses effets sur la leucopédèse.

Nous avons donné à nos sujets sous forme de teinture ou de macération et à des doses comparables : le eolombo, le quassia, la gentiane et la noix vomique.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

Minutes	Teinture de quassia 5 gr. par 125 cc.	Teinture de colombo 5 gr. par 125 cc.	Teinture de gentiane 5 gr. par 125 cc.
—	—	—	—
15	240	1.560	930
30	1.412	1.892	800
45	1.716	1.176	685
60	—	1.320	—
120	1.040	—	—

La noix vomique, qui est si fréquemment employée, jouit d'une action leucopédétique assez faible et certainement inférieure à celle du quassia, à la dose où on l'administre habituellement :

Minutes	Teinture de quassia 1 gr. pour 125 cc.	Teinture de noix vomique 1 gr. pour 125 cc.
—	—	—
15	116	400
30	1 684	400
45	196	255
60	488	500
120	400	942

Il ne faut guère compter sur l'action des amers, qui est minime et passagére.

E. — L'ACTION FERMENTAIRE ET KINASIQUE DES LEUCOCYTES (**362-367**).

Le rôle des leucocytes est exclusivement intragastrique. Ils se dissolvent et mettent en liberté les substances qu'ils contiennent. Ils meurent à la tâche, mais leur action n'est pas terminée, ils laissent une force qui va entrer en action (Fiessinger).

Et cette force est une force digérante. Tout élément leucocytaire contient des fer-

ments lipasiques, amylolytiques et protéolytiques, et d'autres substances kinasiques.

Ils digèrent donc par eux-mêmes et ils accroissent l'activité des ferments de l'estomac.

Leucocytes et acide chlorhydrique font presque autant que le complexe chlorhydropeptique

NOMS	LEUCOS seuls.	LEUCOS +pepsine	LEUCOS + HCl	LEUCOS +pepsine + HCl	LEUCOS + acide lact.	LEUCOS + acide acét.	PEPSINE	PEPSINE + HCl	HCl
M. J	0,75	1,59	3	6	0,75	1,20	0,90	6	0,30
Mme M	0,90			18		6	1,05	8	0,30
M. W.	0,40		3,25		0 80	0,60			0,20
M. L.	0,30	0,70	5	6	1,50				0,10
Mme P.	0,50	0,30	4,50	6	0,50			3	0,10
M. G.	0 30		2,50	4,50	0,70			1	0,10
M. P.	0,20	0,20	1,50	3	0,60	0,40		0,50	0,10
M. V.	0,50		1,25	4					
Mlle S.	0,20	0,30	1,70	2	0,50			1,30	0,10

L'expérience peut se répéter pour les leucocytes et le suc pancréatique à l'égard des amylacés et des graisses.

Voici les résultats obtenus avec l'huile.

Nous avons mis à l'étuve à 37° pendant 40 minutes dix centimètres cubes d'huile stérile, 10 cc. de monobutyrine à 1 pour 100, soigneusement neutralisée et y avons comme indicateur ajouté quelques gouttes de phénolphtaléine. La proportion d'acides gras formés était appréciée par la solution de carbonate de soude à 25 pour 100.

Voici les résultats obtenus :

	Nombre de gouttes.		
	1re exp.	2e exp.	3e exp.
Leucocytes seuls	VI	VI	XIV
Bile seule	III	I	I
Extr. pancréatique seul	XII	XIII	XIV
Leucocytes bile		VI	XVIII
Leucocytes extr. pancr.	XVIII	XVI	XXII
Leuco. extr. pancr. bile	XVIII	XVI	XXX
Tube témoin	0	0	0

Le nombre de gouttes nécessaire à la neutralisation nouvelle du milieu exprime la richesse de ce milieu en acides gras.

Il est plus considérable avec le mélange d'extrait pancréatique et de leucocytes qu'avec l extrait seul ou les leucocytes seuls.

L'influence favorable exercée par les éléments leucocytaires affluës dans l'estomac dans la digestion des graisses solubles est donc patente et considérable.

Tels sont les documents d'ordre physiologique. Je vais apporter maintenant quelques données pathologiques.

II. — LEUCOPÉDÈSE PATHOLOGIQUE

A. — LEUCOPÉDÈSE ET ULCÈRE DE L'ESTOMAC (418).

L'afflux des leucocytes dans un tissu a le plus souvent une origine microbienne ou toxique. Le rôle joué par ces éléments cellulaires est tout d'abord phagocytaire, il est ensuite bactériolytique ou antitoxique.

Le leucocyte gastrique ne diffère pas du leucocyte circulant ou du leucocyte des sérosités.

Mais il est assez difficile de constater sa réaction phagocytaire.

Des spores de muguet, stérilisées suivant la méthode d'Achard et Foix, restent isolées au milieu de leucocytes qui les respectent; des grains d'amidon, des particules de lycopode, des grains de charbon donnent très rarement des inclusions leucocytaires.

Quand on mélange des éléments microbiens ou des toxines à la bouillie leucocytaire, on ne peut obtenir que très rarement une atténuation appréciable. Avec le sérum d'anguille et la toxine tétanique, les résultats sont même paradoxaux.

Ces résultats négatifs s'expliquent par deux raisons :

La première est qu'on ne peut extraire de l'estomac qu'un liquide septique, riche en éléments microbiens, dont l'introduction simultanée, sous la peau ou dans le sang des animaux, fausse indiscutablement les résultats.

La deuxième, c'est que le leucocyte extrait de l'estomac est un élément *altéré*, *éclaté*, dont l'activité phagocytaire et antitoxique est déjà tout à fait compromise.

Il semble que le leucocyte gastrique jouisse de propriétés défensives et antitoxiques, spécialement vis-à-vis des substances ou des aliments irritants qui peuvent léser la muqueuse.

On sait qu'il est des estomacs particulièrement sensibles et chez lesquels on peut vraiment parler d'*anaphylaxie locale*. Il est intéressant de rechercher si ces estomacs font moins de leucopédèse que les autres.

* * *

J'étudierai tout d'abord les hyperchlorhydriques et les *ulcéreux*.

Chez le cancéreux quatre fois sur cinq, la leucopédèse est intense, normale ou supérieure à la normale. Chez l'ulcéreux, sept fois sur neuf, elle est au contraire inférieure ou nulle. Cette constatation est intéressante pour le diagnostic. Elle l'est aussi pour la pathogénie et le traitement. Elle permet de donner cette conclusion, à savoir que l'estomac de l'hyperchlorhydrique et de l'ulcéreux est *mal défendu* par les leucocytes parce que les leucocytes y sont apportés en bien plus maigre proportion et qu'ils se désintègrent ensuite trop rapidement.

Cette insuffisance de la leucopédèse est peut-être en rapport avec cette vagotonie qui est de règle chez les ulcéreux et à laquelle on a même parfois attribué la production de l'ulcère.

Chez de tels malades il est indiqué de donner les leucopédétiques suivants :

Les sérums animaux qui excitent la leucocytose ;

L'atropine qui est, en même temps qu'un hyposécréteur, le leucopédétique le plus puissant que nous connaissions ;

Le sucre, qui n'excite pas la sécrétion de façon notable et qui provoque des afflux leucocytaires assez considérables.

B. — Leucopédèse et intoxication digestive (**403-408**).

L'anaphylaxie est un état d'hypersensibilité aux actions toxiques.

L'anaphylaxie alimentaire est bien connue ; elle survient après l'ingestion de lait, d'œufs, de crème aux œufs, de viande crue, de jus de viande, de poisson, de moules, d'huîtres, de homards.

Elle résulte de l'ingestion répétée de substances protéiques même fraîches et normalement bien tolérées (Lesné et Dreyfus).

L'anaphylaxie alimentaire, dans son expression la plus sévère, se traduit par des accidents graves.

En général, les accidents sont plus bénins et ne revêtent pas un caractère si brutal et impressionnant.

On s'est efforcé de trouver une explication à ces phénomènes et d'en donner la pathogénie et le mécanisme.

Ce sont incontestablement des phénomènes humoraux. Ils résultent du passage dans le sang de la substance incriminée.

Apotoxine, choc colloïdo-clasique, rupture de l'équilibre lipoprotéique, floculation dans les petits vaisseaux les plus extrêmes du derme, du cerveau, des organes, elle se déclanche brusquement.

Avant de pénétrer dans le sang, la substance alimentaire doit passer par le foie. Or, le foie est souvent insuffisant ; mais, avant d'aborder même le foie, la substance toxique doit traverser la muqueuse gastro-intestinale ; tout dépend des conditions dans lesquelles elle la traverse, de la façon plus ou moins parfaite dont les organes digestifs accomplissent leur mission de transformation et de digestion. C'est tout d'abord une question de perméabilité muqueuse.

La muqueuse gastrique n'est pas perméable à toutes les substances, fort peu aux protéiques.

C'est ensuite une question de sécrétion. L'acide chlorhydrique et surtout les ferments tendent à la détruire.

Enfin il existe encore dans l'estomac un élément de défense, et cet élément est constitué par la diapédèse leucocytaire. Les leucocytes sont dans l'estomac, comme

partout ailleurs, les premiers éléments mobilisés pour la défense. Et cette leucopédèse joue un rôle préventif de l'anaphylaxie muqueuse et de l'anaphylaxie générale.

J'ai examiné à ce sujet, avec M. Marchal, quelques malades chez qui l'ingestion de poisson ou de moules, ou même de bouillon, produisait de l'urticaire, des érythèmes, du prurit, des migraines ou de l'asthme, et j'ai étudié les réactions leucopédétiques par comparaison avec les sujets sains.

De nombreux sujets atteints d'urticaire alimentaire font des leucopédèses insuffisantes avec la substance nocive.

Voici les divers examens pratiqués chez un sujet normal et un pathologique.

MINUTES	SUJET NORMAL			URTICAIRE ALIMENTAIRE		
	Bouillon de poisson.	Bouillon de viande.	Peptone	Bouillon de poisson.	Bouillon de viande.	Peptone.
15	1.200	700	900	300	700	400
30	1.400	400	400	400	600	500
45	1.100	400	1.100	300	700	800
60	1.700	3.000	2.000	600	800	800
120	2.400	3.400	2.200	700	200	200
180	1.600	3.200	1 000	700	200	200

Je ne cite que ce cas; j'en ai 6 autres semblables.

Des phènomènes semblables et des insuffisances leucocytaires identiques se manifestent chez des sujets sensibles à l'antipyrine et à l'aspirine.

La conclusion s'impose, pour augmenter cette résistance, d'augmenter la défense gastrique, c'est-à-dire la leucopédèse. Il y a 3 méthodes.

C'est, tout d'abord, l'administration, à dose vaccinante et progressive, de peptones qui peut produire une certaine immunité et réveiller la leucopédèse.

Voici un tableau significatif représentant cette expérience pour trois sujets différents.

	Ho...		Mont...		Ch...	
Doses de peptone.	1,25	0,25	1,52	0,25	1,25	0,25
15 minutes.	152	476	400	552	437	616
30 minutes.	360	304	288	1.156	520	856
45 minutes.	372	940	740	1 890	820	528
60 minutes	428	768	758	1.400	828	1.228
120 minutes.	028	1.216	1.595	3.396	160	1.204
180 minutes.	650	512	1.816	784	126	1.344

L'adjonction de pepsine à la dose de 0,15 ou 0,20 centigrammes à 30 centigrammes de peptone paraît accroître l'activité de la peptone.

On peut aussi donner le *sucre* qui est un aliment extraordinairement leucopédétique. Dix à vingt grammes de saccharose suffisent souvent. On peut les administrer avec les aliments.

Voici un exemple démonstratif pris entre 6 autres.

Minutes	15	30	60	90	
Absorption de bouillon de poisson sans sucre.	284	1936	972	1728	Urticaire.
Avec 20 gr. de sucre.	540	3428	608	1724	Pas d'urticaire

Des résultats analogues peuvent être obtenus avec le sucre chez des sujets sensibilisés à l'aspirine. J'ai vu un malade, sujet aux éruptions après absorption de 0,50 centi-

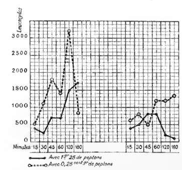


Fig. 25. — Leucopédèse gastrique comparée après ingestion de doses variables de peptone. La leucopédèse est plus forte avec la dose faible qu'avec la dose élevée.

grammes d'aspirine, rester absolument indemne chaque fois qu'on lui administrait simultanément de l'aspirine et du sirop de sucre.

Enfin il y a les médicaments, et le meilleur est encore l'atropine.

L'atropine ajoutée aux repas nocifs peut empêcher les accidents.

L'adjonction de l'ésérine peut au contraire faciliter les accidents et en accroître l'importance.

La première est leucopédétique, la seconde ne l'est pas.

Je ne crois pas pouvoir mieux faire que de rappeler les trois conclusions que nous donnions avec M. Marchal à la Société de Biologie :

1° La toxicité pour l'organisme d'une substance protéique, et même de certaines

autres substances toxiques, dépend en grande partie de la leucopédèse gastrique, et est inversement proportionnelle à l'intensité de cette leucopédèse;

2° Cette toxicité peut être atténuée par l'accroissement artificiel de la leucopédèse, comme elle peut être exagérée, au contraire, par son abaissement;

3° C'est parce qu'ils sont de puissants leucopédétiques que la peptone à faible dose, l'atropine et le sucre se montrent antitoxiques; c'est parce qu'elle est inhibitrice que l'ésérine favorise ou accroît l'intoxication.

I. — LES PROCÉDÉS D'EXPLORATION

1° EXPLORATION DE L'ESTOMAC

Outre la Leucopédèse qui fait l'objet d'un chapitre spécial, j'ai apporté à l'exploration de l'estomac un certain nombre de précisions, institué quelques procédés nouveaux, et modifié quelques procédés anciens sur lesquels je vais attirer l'attention.

A. — L'ACTIVITÉ DE DILUTION (161).

Le premier phénomène de la digestion gastrique, est, sans contredit, le retour à la concentration moléculaire. Ce rétablissement de la concentration moléculaire a été prouvé d'abord par les recherches de Winter, par celles de Carnot et par les miennes. Le milieu gastrique normal congèle à 0°36. La plupart des substances introduites dans l'estomac ont une concentration supérieure puisque le bouillon de viande, par exemple, congèle à 0°80, le lait sucré à 1°, le jus de raisin à 1°45, l'orangeade et le sirop à 0°60 ou 1°20. Seul le lait pur, le jaune d'œuf et la viande crue ont une concentration assez adéquate au milieu gastrique quoiqu'elle soit un peu supérieure. Il est des estomacs qui effectuent mal cette dilution, les uns parce qu'ils la font trop brutale, les autres parce qu'ils la font insuffisante. Quel que soit le rapport qui existe entre l'état de la muqueuse et ces phénomènes physiques, on peut dire qu'aucune sécrétion gastrique ne peut se faire sans ce rétablissement préalable. Je ne crois pas, comme M. Meunier, dont les recherches sont venues après celles de Carnot et les miennes, que la sécrétion elle-même soit proportionnelle à cette dilution; *je crois seulement qu'elle est impossible sans elle.* La preuve en est qu'une solution concentrée additionnée d'albumine provoque une quantité d'acide chlorhydrique plus considérable que la même solution sans albumine, alors que la dilution est la même.

L'étude des liquides à jeun apporte au point de vue de la concentration quelques renseignements intéressants : les liquides des cancers de l'estomac étant en général moins concentrés que les liquides des ulcères qui sont toujours au-dessus de la normale.

La cause de cette hyperconcentration paraît être dans leur taux élevé d'acide chlorhydrique.

B. — MESURE DE L'ACTIVITÉ DU SUC GASTRIQUE.

1° LE REPAS A L'ALBUMINE PURE (280). — On sait quelles difficultés on éprouve dans l'évaluation des acides de l'estomac; ces difficultés tiennent à la dissemblance des repas d'épreuve employés. Certains auteurs et particulièrement MM. Carnot, Delort et Verpy ont pensé substituer au repas d'épreuve d'Ewald un repas standard à la peptone ou à l'alcool. Avec M. Bechamp, j'ai conseillé le repas d'épreuve à l'*albumine pure*. Nous donnons une solution d'albumine titrée à 30 pour 100 coagulée de façon homogène et nous extrayons de l'estomac, par la sonde de Einhorn cette solution après un temps toujours identique de 30 minutes environ. Nous ne dosons pas toujours l'acide contenu dans ce liquide mais par la méthode classique des pesées ou le colo-

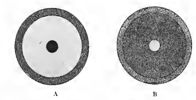


Fig. 24. — Le repas d'épreuve à l'albumine pure : A, dans l'ulcère; B, dans le cancer; en gris les peptones; en noir l'albumine résiduelle.

rimétrie, nous apprécions la quantité d'albumine restante ou de peptone formée. C'est ainsi qu'il est facile d'établir un tableau de l'activité sécrétoire du suc gastrique et de se rendre compte que la quantité de peptone formée est très faible, extrêmement minime dans le cancer et au contraire considérable dans l'ulcus et l'hyperchlorhydrie et que la proportion d'albumine résiduelle varie inversement.

2° LE TUBE B. V. — Pour doser les acides du suc gastrique, au lieu de nous servir de la méthode classique de Robin, nous avons pensé trouver un procédé simple dans ce que nous avons appelé le tube B. V.

C'est un tube gradué assez différent du tube allemand de Citron que nous avons étudié avec Binet et Verpy, dans lequel on verse d'abord le suc gastrique additionné de 5 centimètres cubes de phénol phtaléine et d'une goutte de réactif de Topfer. On verse goutte à goutte la solution titrée de soude à 5 grammes 84 par litre et les différents virages rouge, cerise, mandarine et rosé que l'on obtient successivement au fur et à mesure des additions alcalines, donnent l'acidité totale, l'acide libre et combiné contenus dans le suc gastrique examiné.

C. — L'ACTIVITÉ HÉMOLYTIQUE DU SUC GASTRIQUE (249).

L'action hémolytique du sac gastrique est normale et l'on s'étonne que certains auteurs aient attribué à l'hémolyse par les liquides de l'estomac dans le cancer, par exemple, une valeur diagnostique quelconque. Le suc gastrique produit de l'hémolyse par son acide chlorhydrique même et la quantité d'acide peut être exactement mesurée par le pouvoir hémolytique. J'ai fait ces recherches avec M. Binet en me servant d'hématies déplasmatisées et constaté que, à l'état normal, mis en présence de ces hématies, le suc gastrique les dissolvait de façon constante. Les résultats donnés par le suc gastrique pathologique sont consignés dans le tableau suivant. On y verra que, aussi bien pour les liquides à jeun que pour les liquides en digestion dilués au quart ou dilués au dixième, le suc gastrique produit une hémolyse d'autant plus considérable que sa richesse en acide chlorhydrique libre est plus élevée; au contraire, l'hémolyse est nulle dans les dilutions au quart et presque toujours au dixième avec les liquides qui ne contiennent pas ou contiennent très peu d'acide chlorhydrique libre.

		A	H	H + C	HÉMOLYSE			
					A JEUN		EN DIGESTION	
					au 1/4	au 1/10	au 1/4	au 1/10
R....		0,40	0,00	0,00	—	—	0	0
L.		0,60	0,00	0.00	—	—	0	0
L....		1,10	0,10	1,10	—	—	0	0
P....		0,80	0,00	0,00	—	—	0	0
L.		1,10	0,10	1.20	—	—	55′	0
S...		1,80	0,20	1,60	—	—	1 h. 5	0
B....		1,60	0,50	1,60	—	—	25′	0
L. S...		2,20	0,50	2,00	—	—	16′	0
F....		2,10	0,70	1,90	—	—	19′	0
T....		2,00	0.70	2,00	—	—	15′	60′
L. G...	Jeun	5,20	2,15	3,10	3′	10′	—	—
	Digest.	1,70	0,70	1,70	—	—	15′	1 h. 40
P....		2,15	1,00	2,05	—	—	5′	19′
R...	Jeun	0,30	0,00	0,00	0	0	—	—
	Digest	2,45	1,40	2,45	—	—	5′	11′
D....		2,70	1,30	2,70	—	—	5′	19′
B....		2,55	1,45	2,55	—	—	5′	30′
A....	Jeun	1,60	0,80	1,60	3′	1 h. 10	—	—
	Digest.	2,60	1,50	2,60	—	—	5′	20′
C...	Jeun	2,80	0,50	2,80	15′	0	—	—
	Digest.	2,30	1,55	2.30	—	—	5′	30′
T.		3,20	1,80	3,20	—	—	5′	17′
C...		3,15	2,20	3,05	—	—	3′	32′

Cette méthode est une méthode véritablement biologique ; elle n'exige aucune manipulation; elle est rapide et permet d'établir une courbe très précise de l'acide chlorhydrique libre en utilisant les sondages successifs au cours de la digestion.

D. — LA PEPSINE GASTRIQUE (331).

La recherche de la pepsine dans le suc gastrique, est assez négligée, parce que l'on considère habituellement comme assez parallèle la courbe de la sécrétion peptique et celle de la sécrétion acide. Elle est loin de l'être à l'état pathologique. Pour apprécier l'activité de la pepsine, nous n'avons utilisé ni les tubes de Mett, ni les albumines spéciales des auteurs allemands. Nous avons pris simplement avec M. Baumann, des solutions d'albumine titrée, et utilisé, en la modifiant légèrement, la technique bien connue de Hamerschlag.

A l'état normal, la richesse en pepsine est de trente pour 2 centimètres cubes de suc gastrique, c'est-à-dire que le suc gastrique dissout trente milligrammes d'albumine sèche. A l'état pathologique, elle s'abaisse de façon assez constante chez les hypochlorhydriques, et encore chez les cancéreux. Il semble qu'il y ait souvent dissociation de la digestion peptique et chlorhydrique.

E. — LA PEPSINÉMIE (320-326-332).

J'ai dit, dans une autre partie de cet exposé, que la pepsine passait de façon constante dans le sang. En fait la pepsine ne passe dans le sérum qu'au cours du repas. A jeun, elle ne se rencontre que chez les hyper-sécréteurs et *sa présence à jeun a une valeur diagnostique indiscutable.*

Après le repas d'épreuve, il n'y a pas de rapport absolument constant entre la proportion de pepsine du repas d'épreuve et la pepsine trouvée d'une part dans le sang et d'autre part dans l'urine. C'est ce qui m'a fait dire avec M. Debray qu'il y avait parfois une sorte de dérivation sécrétoire de la pepsine et que certaines pepsinémies excessives pouvaient avoir comme conséquence des manifestations générales satellites de la digestion. Il faut excepter les *pepsinémies élevées* produites par l'*imperméabilité du rein.*

F. — LA PEPSINE URINAIRE.

La pepsinurie est connue de longue date. En raison des difficultés de son appréciation, la quantité de pepsine variant avec la concentration ou la dilution de l'urine, on ne peut, croyons-nous, faire de cette méthode une méthode d'appréciation exacte de la fonction gastrique. Notre technique avec M. Baumann a toujours été la même. Nous nous sommes servis d'une albumine d'œuf banale et non point de la caséine ou de l'édestine.

Nous avons étudié avec Tonnet l'activité peptique de l'urine en précipitant préalablement un volume donné d'urine par de l'alcool. La pepsine passe de très bonne heure dans l'urine au cours de la digestion, elle y existe en très faible quantité à jeun si ce n'est chez l'hyperchlorhydrique. Les variations urinaires sont soumises aux mêmes fluctuations que celle de la pepsine sanguine et le tableau suivant qui évalue la proportion de pepsine en milligrammes d'albumine transformée, montre les variations assez discordantes de ce rapport.

	P. G.	P. U.
Dyspepsie. Nausées. Constipation	30	10
Dyspepsie. Constipation	40	10
Douleurs. Constipation	66	0
Douleurs. Céphalée	10	35
Douleurs précoces. Erythrose faciale	5	30
Vomissements hématémèses	40	40
Douleurs précoces. Battement épig	20	25
Congestion face	13	54
Douleurs précoces. Diarrhée	170	133
Brûlures précoces. Crampes	4	40
Dyspepsie	55	16
Dyspepsie tardive	40	2
Hypopepsie. Nausées	10	3
Douleurs tardives	0	35
Gastrite éthylique, douleurs permanentes	95	21
Douleurs précoces	87	14

G. — APPRÉCIATION RADIOLOGIQUE DE L'ACTIVITÉ SÉCRÉTOIRE DE L'ESTOMAC (383).

Convaincus des difficultés du dosage des éléments du suc gastrique, Sahli, puis Meunier ont utilisé des capsules fermées par un fragment de filandre soluble dans le suc gastrique. L'éther ou le produit chimique contenu dans la capsule était libéré d'autant plus rapidement que l'activité digestive du suc gastrique était plus grande. Utilisant l'opacité du *lipiodol* bien connue depuis les travaux de Sicard, j'ai fait préparer des capsules gélatineuses de lipiodol. Je les ai fait absorber à mes malades sous l'écran radiologique.

Dès le début de l'épreuve la capsule bondit en quelque sorte sous les contractions gastriques; vers la quinzième minute, la tache noire fait en quelque sorte hernie et laisse échapper un filet. On peut alors assister à la diffusion dans le fond de l'estomac de tout le lipiodol contenu dans la capsule. Il existe un rapport indiscutable entre la rapidité de fonte et l'activité du suc gastrique. Celui qui effectue la fonte en moins de treize minutes est nettement hyperchlorhydrique et ceux qui l'effectuent en plus de vingt sont presque toujours hypochlorhydriques. On m'a objecté que la température même du milieu gastrique était à elle seule capable de dissoudre la capsule de gélatine. Je me suis assuré que les capsules classiques ne fondent en un temps aussi court qu'à 42°. Et d'ailleurs, pour éviter toute objection j'ai fait préparer des capsules de

gélo-gélatine dont le point de fusion est à 46° minimum et les résultats sont sensiblement les mêmes.

TABLEAU COMPARATIF

CHIMISME			TEMPS DE FONTE
H	C	A	Minutes.
0	0,3	0,4	33
0,2	0,3	0,6	21
0	0,5	0,7	22
0	0,8	1	22
0,4	0,4	1	21
0	1,2	1,5	19
0,7	0,5	1,05	18
0,4	1	1,7	16
1	0,7	1,9	16
0,7	1,1	2,5	16
1,7	0,5	2,1	17
1,3	0,5	2,2	15
1,3	0,5	2.2	15
1,3	0,5	2,2	15
1	0,9	2,4	16
1	1,1	3,2	13
1.7	1,2	3,2	13

H. — LE FONCTIONNEMENT DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE DANS LE CANCER DE L'ESTOMAC (347).

La plupart des modifications chimiques ou peptiques du suc gastrique sont attribuables aux lésions même des éléments cellulaires de la muqueuse. Il m'a paru intéressant avec M. Marchal de rechercher quel était le substratum anatomique des variations importantes constatées dans le suc gastrique des cancéreux. A vrai dire pareille recherche a été faite par de nombreux auteurs ; ce qui m'a frappé, c'est l'atrophie cellulaire, la transformation muqueuse et l'infiltration de plasmazellen dans le tissu sous-muqueux de l'estomac cancéreux et aussi l'altération fréquente des nerfs des différents plexus. Les modifications de la sécrétion de l'estomac semblent donc reposer sur des altérations précises et pourrait-on dire spécifiques de la muqueuse de l'estomac des cancéreux. Les causes mêmes de ces variations résident d'une part dans les altérations nerveuses, d'autre part dans les sécrétions mêmes du néoplasme, enfin dans les fermentations microbiennes qui se font à sa surface. Ainsi que je l'ai dit dans le chapitre des tumeurs, les nombreux microbes qui pullulent à la surface des estomacs cancéreux et aussi l'énorme proportion de leucocytes que l'on y rencontre sont capables de transformer, en dehors de toute activité gastrique, les substances alimentaires en dérivés imparfaits et nettement plus toxiques, parmi lesquels on trouve cependant des acides aminés, des dérivés sucrés, et aussi des substances volatiles telles que les aldéhydes, l'acétone et le chloroforme. Il est bien difficile d'admettre que toutes ces substances séjournant à la surface de ces estomacs cancéreux n'aient

pas une action irritante pour la muqueuse. Il est, d'autre part, possible que quelques-unes d'entre elles, par une action vraiment vicariante, puissent s'opposer à la pullulation même des microbes qui les ont formées.

Cyto-diagnostic (150).

Mes recherches sur le cyto-diagnostic remontent à 1910 ; il n'y avait guère à ce sujet à cette époque que les travaux de Marini et les travaux de Boas. Dans les recherches que j'ai faites avec M. Binet, je crois avoir montré tout l'intérêt de l'étude cytologique des liquides gastriques. L'examen radiologique de l'estomac montre les déformations ; l'examen chimique, le trouble sécrétoire ; la recherche des éléments cellulaires montre les lésions anatomiques et fait une véritable biopsie de la muqueuse. La technique du cyto-diagnostic est bien connue : premier lavage de l'estomac au sérum ; deuxième lavage avec centrifugation et examen des éléments cellulaires, soit à l'état frais, soit après coloration classique. A la technique que j'avais donnée jadis, je crois pouvoir, à l'heure actuelle, substituer la technique suivante : récolte des éléments cellulaires dans un liquide *isotonique contenant du bleu de méthylène*. Ainsi la coloration des éléments cellulaires se fait sans asséchement préalable et par conséquent sans déformation. L'examen cytologique de l'estomac peut montrer des leucocytes en quantité considérable ; l'abondance des leucocytes polynucléaires est en général la preuve d'une inflammation de la muqueuse avec hypochlorhydrie.

Les éléments lymphocytiques se retrouvent dans certaines gastrites syphilitiques ou tuberculeuses ; les globules rouges témoignent évidemment d'une hémorragie, les cellules desquamées d'une fragilité spéciale de la muqueuse et les éléments cellulaires volumineux, déformés, à gros noyaux, affirment, en général, le néoplasme.

1° CYTOLOGIE DES GASTRITES (225). — Le cyto-diagnostic m'a permis de me rendre compte de l'existence des altérations muqueuses assez importantes et durables dans les *gastrites toxiques* de la guerre. Dans ces états, on constate une desquamation souvent très abondante, si abondante que l'on est tenté d'admettre une hypergénèse cellulaire et une leucocytose mixte ou polynucléaire qui atteste l'inflammation persistante de la muqueuse. C'est d'ailleurs encore la cytologie qui permet de distinguer de la gastrite véritable les états dyspeptiques purs où l'examen histologique est négatif.

La desquamation des éléments cellulaires est surtout abondante dans cette variété d'affection gastrique à laquelle j'ai donné le nom de *gastrite hypergénétique* avec sécrétion à jeun. Sa caractéristique est, en fait, l'abondante desquamation des cellules de l'estomac, éléments de forme et de réaction normales mais assez fragiles et provenant manifestement de la muqueuse auxquels se joint, dans une proportion variable suivant l'infection et aussi suivant la rétention du liquide à jeun, un nombre plus ou moins considérable de leucocytes polynucléaires.

C'est encore la cytologie qui, en l'absence d'examen anatomique, m'a permis de

caractériser une forme spéciale d'irritation gastrique, spécialement localisée au pylore et que j'ai désignée sous le nom de *pylorite*. Elle s'accuse par quelques symptômes douloureux tardifs, parfois des vomissements ; en un mot, par un syndrome pylorique plus ou moins accusé. Cytologiquement, on la reconnaît à la présence de nombreuses cellules rondes dans le liquide de lavage qui sont les unes des lymphocytes et les autres des cellules de la muqueuse pylorique. Elle se différencie de l'ulcus par l'absence

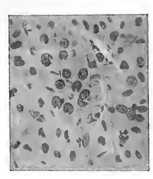


Fig. 28. — Abondance des éléments épithéliaux desquamés dans un cas de gastrique hypergénétique.

de sang ; de la gastrite diffus› par l'absence ou la rareté des grosses cellules du fond. On voit par cette étude anatomique, qu'il ne faut point affirmer l'ulcus sur l'existence des douleurs tardives, non plus que croire à un simple spasme du pylore si l'examen cytologique témoigne d'une inflammation.

Comme je l'ai dit avec M. Binet, on doit au cytodiagnostic de faire sortir des dyspepsies pures un certain nombre de *gastrites atténuées*.

2° CYTOLOGIE ET CANCER DE L'ESTOMAC (**191**). — C'est incontestablement dans le cancer de l'estomac que l'examen cytologique donne les résultats les plus frappants. Il est en effet certain que la reconnaissance des éléments cellulaires de la muqueuse est toujours délicate et que, d'autre part, ainsi que l'ont montré mes recherches sur la leucopédèse, que le séjour de liquide de rétention dans l'estomac peut provoquer à lui seul une réaction leucocytaire. Par bonheur, dans le cancer, l'aspect des éléments cellulaires est souvent à ce point caractéristique, le noyau est assez colorable et volumineux, la multiplication même des noyaux est si évidente, que l'on peut souvent affirmer la nature des éléments observés.

Il existe des difficultés. C'est tout d abord l'abondance dans certains états sialopha-

giques de nombreuses cellules desquamées de la bouche et de l'œsophage, c'est ensuite la présence dans les cancers avec stagnation de leucocytes venant de la stagnation même, c'est enfin l'altération possible par le séjour dans l'estomac des éléments cellulaires cancéreux ; c'est encore la ressemblance parfois très grande entre un élément normal et un élément épithéliomateux. Pour faire cette différenciation, j'ai utilisé la technique suivante ; je lave l'estomac avec une solution hypotonique ; dans cette solution à laquelle sont accoutumés les éléments cellulaires normaux de la muqueuse



Fig. 26. — Cellules cancéreuses recueillies dans le liquide de lavage d'un cancer gastrique. Les cellules néoplasiques sont allongées, cylindriques, d'autres plus trapues. Le noyau est riche en chromatine, certains éléments sont ballonnisés sous l'action du liquide et leur volume contraste avec l'intégrité des autres cellules et des leucocytes.

gastrique, les éléments cancéreux subissent un *gonflement* tout à fait caractéristique.

A côté des cellules cancéreuses, on trouve évidemment quelques globules rouges et un nombre considérable de leucocytes polynucléaires et c'est ainsi que la formule cytologique du cancer de l'estomac peut être définie ; globules rouges, leucocytes polynucléaires nombreux et relativement intacts et *cellules épithéliales* cancéreuses de *résistance osmotique différente* des cellules normales.

2° EXPLORATION DU FOIE

1° LA GLYCÉMIE ADRÉNALINIQUE (**216**). — J'ai dit plus haut la valeur que j'attribuais à la glycémie adrénalinique dans l'exploration de la fonction amylolytique du foie ; j'ai fait également quelques recherches sur les variations de la fonction azotée ; j'ai étudié avec M. Tonnet le rapport azotémique qui m'a paru sinon de constatation plus facile, du moins de valeur plus grande dans les affections du foie que le coefficient azoturique ; j'ai pu me rendre compte qu'il y avait entre les deux rapports sanguin et urinaire, une différence habituelle de 10 pour 100, ce qui tend à indiquer que le rein y joue un rôle appréciable.

2° Coefficient sulfatémique. — Le foie exerce sur le soufre une action considérable qui se traduit d'une part par la conjugaison aromatique, et, d'autre part, par l'oxydation du soufre; j'ai étudié avec MM. Tonnet et Ollivier le coefficient sulfatémique. Dans les affections organiques du foie, le taux du soufre augmente habituellement dans le milieu sanguin et cette augmentation porte dans une proportion énorme sur le soufre non oxydé; c'est ainsi que le rapport du soufre oxydé au soufre total se trouve considérablement abaissé.

3° Soufre et acides aminés dans les pigmentations. — Il m'a semblé que ces variations étaient surtout intenses chez les sujets pigmentés et qu'il pouvait y avoir un rapport entre les variations du pigment et celles de l'oxydation du soufre. Il faut dire qu'il existe également, chez les sujets pigmentés, une variation fréquente du taux des amino-acides. Nous en avons étudié le rapport avec MM. Ollivier et Lesure, mais il nous a paru moins constant.

Le coefficient sulfatémique est assez parallèle au coefficient urinaire, mais il y a là encore une différence d'environ 10 pour 100, ce qui témoigne de la participation du rein dans les transformations du soufre

Les variations du soufre et spécialement du soufre oxydé dans le milieu sanguin et hépatique des mélanodermiques est intéressant à considérer puisque l'on sait que la mélanine de l'épiderme contient une certaine proportion de soufre; les variations des amino-acides sont également intéressantes puisqu'on sait que la mélanine a de grandes analogies avec la tyrosine, ainsi que le montrent les recherches de Bruno Bloch. Le fait curieux, c'est que des variations importantes du rapport sulfatémique, sinon des variations de l'amino-acidémie, se retrouvent chez des addisoniens. Il y aurait donc à l'origine de la pigmentation, en dehors des variations chimiques, une sorte d'action combinée de la capsule surrénale et du foie. Personne ne discute l'action du foie sur le soufre et les amino-acides. La surrénale, qui fait de l'adrénaline, n'est-elle pas capable d'avoir, elle aussi, une action sur la destruction des acides aminés? Nous avons cherché avec M. Busquet à préciser si possible les variations de l'adrénaline des surrénales à la suite d'injection de tyrosine chez l'animal, mais nos expériences ne sont pas terminées.

4° Amino-acidémie et hémolyse. — On sait les rapports qui existent entre la pigmentation ferrugineuse du diabète et la pigmentation mélanique de la peau. Si ces deux pigmentations sont différentes, il est bien vraisemblable qu'elles ont entre elles quelque rapport. Nous avons commencé avec M. Ollivier des recherches sur la variations des amino-acides et du soufre du sang, à la suite de l'injection de sang dans le péritoine ou sous la peau des animaux. Nous en pouvons actuellement donner une conclusion, à savoir : que le taux du soufre total et le taux des amino-acides s'accroissent de façon appréciable dans la résorption des épanchements sanguins, qu'en un mot l'hémolyse est une cause de sulfatémie et d amino acidémie.

Toutes ces recherches, bien que non terminées, apportent sur le mécanisme de la

pigmentation et sur le métabolisme du soufre et des acides aminés, une contribution qui nous paraît intéressante.

5° La glycosurie alimentaire et l'influence de l'ascite (390). — L'augmentation du sucre du sang dans les cirrhoses est chose assez habituelle. Cette augmentation s'accuse encore de façon durable dans l'épreuve de la glycosurie alimentaire. Elle a pour écho l'apparition de sucre dans les urines; la cause n'en est pas uniquement dans l'inaptitude hépatique à retenir le sucre ingéré, elle existe aussi dans la gêne que le tissu hépatique induré apporte à la résorption du sucre par la veine-porte. Une partie du sucre se déverse certainement tout droit dans la circulation veineuse générale et ne subit pas par conséquent l'action du parenchyme.

Pour vérifier le bien-fondé de cette hypothèse, nous avons avec M Turpin, dosé comparativement et à un même moment le sucre dans le sang et dans l'exsudat. On constate ainsi que la quantité de sucre qui s'accumule dans la totalité du liquide est plus considérable que celle qui s'accumule dans la totalité du sang, ce qui prouve que le liquide ascitique est le siège d'une rétention sucrée. M. Achard vient d'observer le fait dans un cas de diabète avec ascite. L'augmentation du sucre du liquide ascitique persiste plus longtemps que l'augmentation de la glycémie et marque avec encore plus de netteté cette rétention. Il est remarquable de voir que chez ces malades la glycosurie, malgré une insuffisance hépatique notoire, fait souvent défaut. La rétention du sucre dans le liquide péritonéal s'oppose à l'absence de glycosurie. L'ascite exerce donc sur la production de la glycosurie une influence empêchante certaine. Cette influence explique les contradictions ou les échecs de l'épreuve de Colrat dans les cirrhoses.

3° EXPLORATION DES TISSUS

A. — Insuffisance glycolytique (235).

L'inaptitude de certains tissus à fixer le glucose et sans doute aussi à le consommer atteint son maximum dans le diabète. L'insuffisance glycolytique est de règle dans cette affection et en représente les éléments dominants; elle existe également dans certaines affections chroniques ainsi que MM. Achard et Weil l'ont constaté dans ce qu'ils ont appelé le diabète fruste. On la constate également de façon passagère, il est vrai cependant très suggestive, au cours des affections organiques les plus diverses.

Elle est constante ou tout au moins se produit dans seize cas sur dix-neuf de rhumatismes articulaires aigus, constante dans la pneumonie, constante dans la dysentérie et la granulie, passagère et discrète dans l'amygdalite, assez marquée dans l'ictère catarrhal. Le trouble glycolytique peut être à ce point fugace qu'on le voit dans toute la durée d'une tachycardie paroxystique et qu'on ne le voit plus à la fin de la crise. La syphilis dans la période secondaire tout au moins, donne constamment de l'insuffisance glycolytique.

Cette insuffisance glycolytique doit être recherchée par l'injection sous-cutanée de glucose, car la glycosurie qui survient à la suite de l'ingestion de sucre dépend d'abord du foie et ensuite seulement des tissus.

L'insuffisance glycolytique est d'un intérêt assez considérable; elle oblige à rechercher dans les antécédents des malades atteints de diabète, les maladies dans lesquelles l'insuffisance glycolytique est fréquente ou constante.

B. — INTRA-DERMO RÉACTIONS (139).

1° LE GLYCOCHOLATE DE SOUDE CHEZ LES SYPHILITIQUES. — L'étude des intra-dermo réactions s'est beaucoup généralisée depuis quelques années, elle a porté tout d'abord sur l'action des éléments microbiens : réaction à la tuberculine, réaction de Dick, réaction de Schick, etc... Elle a porté aussi sur l'action de certaines protéines toxiques dans l'asthme et l'anaphylaxie alimentaire. Je crois avoir été un des premiers à étudier les *dermo-réactions par des produits organiques*. Les premières de mes recherches ont été faites avec le glycocholate de soude chez les syphilitiques en collaboration avec Desbouis et Duroeux. C'est la fréquence de la réaction de Porges qui m'a conduit à l'étudier? Nous avons injecté une à deux gouttes de glycocholate de soude au vingtième ou au cinquantième dans le derme de sujets très divers. Sur 65 sujets normaux, 7 seulement donnèrent une réaction discrète; sur 80 sujets syphilitiques, la réaction fut constamment positive aux deux premières périodes, et 95 fois sur 100 positive dans la syphilis tertiaire. Elle est plus rare dans le tabes et la paralysie générale. Fait intéressant, cette réaction simplement érythémateuse dans la syphilis primaire et secondaire devient papuleuse et quelquefois ulcéreuse dans la tertiaire. On ne peut dire que la dermo-réaction au glycocholate de soude soit véritablement spécifique, mais elle témoigne indiscutablement d'une modification biologique profonde de l'organisme malade.

2° INTRA-DERMO-RÉACTIONS DIVERSES. — J'ai tenté quelques autres intra-dermo-réactions avec des *extraits organiques* ; extrait surrénal chez les hypertendus, extrait thyroïdien chez les goitreux, extrait pancréatique et hépatique, sans obtenir de résultats précis. J'ai essayé également avec M. Thinj d'introduire sous la peau des cancéreux de la lécithine en suspension colloïdale, sous la peau des lithiasiques de la *cholestérine*; ces recherches ont été parfois positives, mais dans un nombre de cas insuffisants pour en faire des méthodes diagnostiques.

4° EXPLORATION DU REIN

1° ÉPREUVE DU BLEU DE MÉTHYLÈNE DANS LA DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE DU REIN (17).

La dégénérescence amyloïde du rein est une affection dans laquelle on ne constate, habituellement, aucun symptôme d'urémie. La perméabilité du bleu y est normale ou

exagérée. Avec M. Achard, nous avons mesuré cette perméabilité et vu dans 5 cas l'élimination du bleu égale ou même supérieure à la normale. Dans sa thèse, inspirée par nous, M. Julien a bien mis en valeur les enseignements que comporte cette étude pour le diagnostic et le pronostic de la maladie.

2° Épreuve du bleu dans l'asystolie et dans les maladies infectieuses.

On a cru longtemps que l'imperméabilité au bleu de méthylène était l'apanage des néphrites; j'ai montré avec M. Achard que, aussi bien qu'elles, la congestion rénale et l'état infectieux étaient capables de modifier cette perméabilité, dans des proportions souvent assez fortes, pendant toute la durée de la maladie. Si même l'on donne quotidiennement à ces malades, une pilule de bleu de méthylène, l'élimination est à peine plus forte, un jour que l'autre. Il semble que cette imperméabilité tienne, non pas seulement à l'état du rein, mais à la *rétention du bleu dans les tissus*. A la crise, en effet, le bleu retenu pendant la maladie s'élimine en masse et dans sa presque totalité.

3° L'épreuve du bleu dans l'albuminurie orthostatique (**55**).

L'albuminurie orthostatique est, ainsi que nous l'avons montré, le résultat d'une néphrite parcellaire plutôt que d'une ptose ou d'une congestion rénale; ce fut d'ailleurs l'opinion de Merklen. Elle est orthostatique comme toutes les albuminuries, mais elle n'est qu'orthostatique. Au moment même où se produit l'albuminurie, le bleu de méthylène s'élimine de façon moins complète. En position couchée, au contraire, le plus souvent l'élimination redevient normale.

4° Recherches sur l'albumine urinaire (**25**).

Le rapport sérine globuline a été étudié par de nombreux auteurs au cours des néphrites et des lésions rénales, il est égal à 2/1. L'inversion de ce rapport serait d'après Senator l'indice d'une amylose rénale. Avec M. Meillère nous avons pratiqué un grand nombre de dosages des albumines urinaires et il nous a semblé que les variations du rapport ne pouvaient être en aucune façon considérées comme caractéristiques de telle ou telle lésion de la glande. D'autres dosages nous ont permis de préciser ce point toujours obscur de l'identité de l'albumine de l'urine et du sang.

Le rapport sérine et globuline est, en général, identique dans l'urine et dans le sang.

5° Rétention des ferments.

J'ai déjà dit l'augmentation de l'amylase dans l'imperméabilité rénale. De même, la pepsinémie peut s'accroître notablement dans les néphrites en raison de l'obstacle

qu'apporte le rein à l'élimination de la pepsine. Le dosage des deux ferments n'est pas très délicat et leur accroissement marqué opposé à leur diminution dans l'urine, peut servir au diagnostic.

6° Épreuve des chlorures (29).

A la suite de nos recherches sur la rétention des chlorures dans les tissus, MM. Claude et Mauté ont proposé d'instituer une épreuve à laquelle ils ont donné le nom d'épreuve de la chlorurie alimentaire; nous l'avons étudiée dans les néphrites aiguës, subaiguës et chroniques. Elle fait apparaître le plus souvent une rétention dans les néphrites aiguës et subaiguës, mais non dans les néphrites chroniques interstitielles. Nous avons pensé que la rétention chlorurée ne s'expliquait pas seulement par le trouble éliminateur du rein mais bien aussi par les modifications du fonctionnement des tissus et que, dans les néphrites particulièrement aiguës et subaiguës, il était nécessaire pour expliquer la chlorurie de faire intervenir une *altération spéciale des tissus* analogue à celle que l'on observe dans les diverses maladies générales.

L'épreuve des chlorures est donc plus encore une exploration des tissus qu'une exploration du rein.

7° Cryoscopie des humeurs (84).

La cryoscopie des urines mise à l'ordre du jour par MM. Claude et Balthazard nous a rendu de grands services pour apprécier la perméabilité rénale comparativement avec le bleu de méthylène. Nous l'avons appliquée non pas seulement à l'étude des néphrites mais aussi des maladies infectieuses et de l'asystolie. Nous avons fait voir que les variations de la diurèse moléculaire totale pouvaient être un indice certain non pas tant de lésions rénales, que de troubles fonctionnels.

La cryoscopie est un des procédés les plus pratiques pour étudier les variations de la concentration moléculaire de diverses solutions. La simplicité de la technique qu'un grand nombre d'auteurs avaient vulgarisée nous a conduit à utiliser fréquemment la cryoscopie dans l'étude du mécanisme régulateur de la composition du sang.

Nous ne reviendrons pas sur les détails de cette étude, que nous avons déjà donnés plus haut, mais nous en rappellerons quelques points principaux. A part de rares exceptions, la concentration moléculaire du sérum sanguin reste, elle aussi, remarquablement fixe, et il nous a semblé que les chiffres rapportés par beaucoup d'auteurs dans les néphrites, les asystolies, les maladies infectieuses et le diabète étaient souvent exagérés. Cette constance peut paraître paradoxale, mais les notions de régulation sanguine que j'ai contribué à préciser avec M. Achard permettent de l'expliquer suffisamment. La dilution du sang sert en quelque sorte à équilibrer cette concentration.

1° Le sérum. — Il est pourtant de ces cas où l'on constate, momentanément il est vrai, des points de concentration assez bas. J'ai déjà dit l'hyperconcentration de

l'imperméabilité rénale, chez l'homme ou chez l'animal; de la convalescence des maladies infectieuses, alors que les tissus rejettent dans le sang les substances accumulées. Chez le diabétique qui ne boit pas à sa soif, le Δ s'abaisse jusqu'à ce que le malade ait absorbé l'eau nécessaire au rétablissement de l'équilibre osmotique. De même chez le cholérique, le diarrhéique et certains polyuriques.

On ne peut guère tirer de renseignements diagnostiques cependant des variations de la concentration au cours des divers états morbides.

2° Liquides pleuraux. Liquide céphalo-rachidien. Liquide d'œdème (38). — J'ai étudié la cryoscopie des autres liquides de l'organisme : liquide céphalo-rachidien, épanchements pleuraux, péritonéaux, articulaires et liquides d'œdème. Avec MM. Achard et Laubry nous avons donné le résultat de nombreux examens de liquide *céphalo-rachidien* dans les états les plus divers. Le Δ nous a paru osciller autour de — 0,56 ou 0,57, c'est-à-dire n'être pas très différent de celui du sang. La diminution de la concentration moléculaire n'est peut-être pas dans les méningites tuberculeuses aussi constante que semblaient le faire supposer les recherches de MM. Widal, Sicard et Monod. Dans tous ces cas d'ailleurs on trouve surtout du NaCl dans le liquide céphalo-rachidien, entre 6 et 7 grammes. J'ai vu ce NaCl augmenter chez l'homme à l'état pathologique à la suite d'ingestion de 10 grammes de chlorure de sodium. La thèse de M. Dircksen expose en détail ces résultats.

La cryoscopie des liquides ascitiques est peu intéressante. Celle des pleurésies nous a arrêté quelque peu. Nous avons vu que la concentration du liquide *pleural* était plus considérable dans les épanchements septiques que dans les épanchements tuberculeux et que les modifications de cette concentration imprimées par l'absorption de NaCl étaient évidentes mais passagères. Enfin, j'ai mis en relief ce fait qu'il n'y avait aucun rapport précis entre les variations de la concentration d'un liquide pleural et sa marche croissante ou décroissante.

Le liquide d'*œdème* présente d'après nos recherches, confirmées d'ailleurs par celles de Baylac et de Rouslacroix, une concentration toujours inférieure à celle du sérum sanguin. On y trouve surtout du NaCl, fort peu d'autres substances, et chez le diabétique même, contrairement à ce qui se passe pour le liquide pleural, le liquide d'œdème ne contient pas de sucre.

A la suite de l'absorption de chlorure de sodium tous ces liquides gardent une concentration assez identique, bien que le NaCl s'y accumule en proportion considérable Cet équilibre physique ne peut se produire que grâce à la dilution du sel introduit et, par suite, à l'augmentation du liquide accumulé.

3° Cryoscopie du suc gastrique. — M. Winter en avait fixé le Δ à 0,56. J'en ai étudié avec M. Thinj les variations dans l'alimentation et dans les états pathologiques. L'alimentation tend à modifier constamment cette concentration soit que les molécules qu'elle apporte soient d'emblée solubles soit qu'elles se solubilisent par la suite en se disloquant. Les phénomènes physiques interviennent donc de façon constante au cours

de la digestion et conditionnent, parce qu'ils les précèdent, les phénomènes digestifs proprement dits.

Les variations de la concentration des liquides gastriques peuvent donner des indications sur le fonctionnement de la muqueuse, sur l'activité de dilution de l'estomac.

Je n'ajouterai rien à la *cryoscopie des urines* parce que la plupart des examens que j'ai pu faire tendaient à préciser le mécanisme régulateur de la composition du sang et ont trouvé place au premier chapitre de cet exposé.

5° CYTOLOGIE DU SANG ET DES EXSUDATS

a) ***Cytologie du sang. — Equilibre leucocytaire*** (3).

Malgré les beaux travaux de M. Hayem, l'étude clinique de la leucocytose a été fort longtemps négligée, et, si l'on connaissait avant 1900 un certain nombre de recherches touchant la leucocytose totale, on était à peu près dépourvu de renseignements sur les variations de la formule leucocytaire.

J'ai étudié avec M. Leredde, en mars 1899, la formule leucocytaire à l'état physiologique. Nous avons constaté qu'il existait un rapport à peu près fixe entre les différentes formes cellulaires du sang, et nous avons donné le nom d'*équilibre leucocytaire* à la formule hémoleucocytaire normale. Ce terme a été accepté par la plupart des auteurs et repris par tous depuis.

1° Leucocytose digestive. — Les variations de l'équilibre à l'état pathologique avaient été étudiées par Ehrlich et Lazarus; nous y avons ajouté quelques compléments touchant la leucocytose digestive et la leucocytose de certaines suppurations et infections. Plus tard, avec M. Achard, j'ai remarqué que le régime lacté déterminait lui aussi une leucocytose prononcée. Les recherches faites par M. Grenet, M. Plichet ont confirmé les grandes lignes de ces travaux. Mais un nouveau facteur intervient aujourd'hui dans la leucocytose digestive : l'action des sécrétions même de l'estomac, leur résorption dans l'organisme, le choc colloïdoclasique et aussi la soustraction au sang de leucocytes gastriques abondants au cours de la digestion.

Dès le début de la digestion, il existe souvent une chute de la leucocytose. Cette chute est très constante et je l'ai signalée en 1899.

Je crois qu'elle est en partie due à l'afflux des leucocytes dans l'estomac sous l'influence du chimiotactisme des aliments.

Elle est peu importante, car la soustraction qu'effectue la leucopédèse est en général assez maigre, eu égard au taux total des leucocytes du sang. Il y a cependant parfois un rapport entre l'intensité de la leucopédèse et l'importance de cette chute initiale.

Elle est en tout cas passagère et fait place chez le sujet normal à la leucocytose abondante dont j'ai tracé la courbe jadis.

Quand elle persiste il faut invoquer un choc hémoclasique que M. Widal a si bien étudié et qui témoigne d'une sensibilité alimentaire spéciale et souvent d'une insuffisance de la fonction protéopexique du foie.

2° Leucocytose de la pneumonie (4). — Tandis que MM. Chantemesse et Rey étudiaient la formule de la leucocytose de l'érysipèle, j'essayais de fixer celle de la pneumonie. La leucocytose, dans cette affection, peut atteindre 20 000 leucocytes, et porte dans la période d'état presque exclusivement sur les polynucléaires qui s'élèvent à 86 ou 88 pour 100. Lorsque survient la crise il existe une sorte de leucocytose précritique : violente si la crise est brutale; fractionnée, si elle se produit lentement. En même temps que s'abaisse le taux des leucocytes on voit diminuer le chiffre des polynucléaires; des formes anormales apparaissent dans le sang (cellules de Türck), puis des éosinophiles qui sont les véritables témoins de la guérison.

La formule leucocytaire de la pneumonie peut servir au pronostic, puisqu'une polynucléose dépassant 90 pour 100 nous a paru toujours présager une issue fatale.

Il existe dans l'urine une crise urique qui paraît coïncider avec la fonte des éléments leucocytaires et parfois une légère peptonurie ou globulinurie.

3° Le sang dans l'appendicite (6). — Beaucoup de travaux ont été et sont encore consacrés à la leucocytose appendiculaire. MM. de Martel et Antoine, après M. Cazin et M. Silhol y sont revenus encore récemmment. J'ai étudié surtout les variations de la formule. Légère dans l'appendicite légère, intense dans les appendicites suppuratives, la polynucléose peut faire défaut dans les appendicites hypertoxiques. L'éosinophilie témoigne d'une appendicite chronique ou en voie de guérison. Si l'on examine ces appendices après opération, on les trouve encombrés des mêmes éléments que l'on constate dans le sang : polynucléaires et éosinophiles.

4° Éosinophilie et ladrerie (14). — Le diagnostic de ladrerie est souvent délicat, aussi l'éosinophilie que M. Achard et moi avons observée peut-elle, dans une certaine mesure, le faciliter. Elle n'est pas constante : en effet, MM. Marie et Guillain ne l'ont point retrouvée, mais MM. Launois et Limasset l'ont signalée dans plusieurs observations.

Nous avons également étudié ultérieurement l'éosinophilie au cours des kystes hydatiques et du tœnia, et vérifié, après de nombreux auteurs, que cette éosinophilie y était très fréquente, et pouvait permettre de confirmer un diagnostic hésitant. Cette éosinophilie paraît due à une excitation spécifique des éléments éosinophiles des centres hématopoïétiques. Fait intéressant, on la constate dans le foie parasité au pourtour des kystes hydatiques.

5° La leucocytose dans les rhumatismes. — Nous avons recherché dans un certain nombre de rhumatismes, avec M. Achard, quelles pouvaient être les variations de la formule sanguine. En dehors d'une polynucléose assez banale et qui existe d'ailleurs

également dans le rhumatisme aigu blennorrhagique et dans les poussées aiguës du rhumatisme chronique, nous avons constaté la fréquence des formes anormales pendant la maladie et des éosinophiles à la période de guérison.

6° Les leucocytes dans la tuberculose. — D'aprés mes examens cliniques et expérimentaux, la tuberculose aiguë donne naissance au début à la polynucléose, puis, très rapidement, à une lymphocytose assez marquée. Cette formule peut servir au diagnostic avec certaines maladies aiguës, et permet de présumer l'origine de certains épanchements pleuraux ou méningés dont la nature est difficile à déterminer.

7° Les leucocytes dans certaines intoxications et dans l'ictère (**26**). — *L'ictère* donne lieu à des réactions leucocytaires variables suivant la cause qui l'a produit. La lymphocytose est fréquente dans les ictères dus à des hépatites chroniques. Ce fait ne s'accorde pas avec les résultats de l'expérimentation, car l'injection de bile à l'animal donne une polynucléose évidente quoique trés passagère.

Les *intoxications aiguës* s'accompagnent souvent de polynucléose et d'éosinophilie terminale; les *intoxications chroniques* (plomb, alcool, mercure) donnent plutôt une lymphocytose. Parfois même on observe ce que nous avons appelé l'*inversion de la formule*, c'est-à-dire une prédominance marquée des mononucléaires sur les polynucléaires.

8° La leucocytose dans le cancer (**27**). — Je veux parler de la leucocytose sanguine. Les *cancers*, dont la formule leucocytaire a fait l'objet de travaux contradictoires, m'ont paru devoir être distingués en trois groupes : les cancers infectés (estomac, intestin), se caractérisant par une leucocytose polynucléaire marquée; les cancers squirrheux, à marche torpide, ne provoquant pas de leucocytose, et les cancers trés proliférants, à évolution rapide, s'accompagnant ordinairement de leucocytose polynucléaire. Ces constatations sont assez d'accord avec celles de M. Hartmann. La leucocytose sanguine est de même sens que la leucocytose péritumorale et nous avons à cette époque déjà signalé, avec M. Achard, autour des néoplasmes non infectés et à marche lente, cette lymphocytose locale sur laquelle tant d'auteurs sont revenus et dont j'ai discuté la valeur plus haut.

8° Leucocytose produite par les ferments. — On sait l'importance de la réaction leucocytaire produite par la peptone. La pepsine et la pancréatine injectées dans les veines donnent encore des résultats plus frappants. Par la pancréatine j'ai vu, avec M. Esmonet, chez le lapin une leucocytose de 30 000 leucocytes, tandis que les hématies s'abaissaient progressivement.

10° Leucocytose produite par le soufre (**204-205**). — Tous les produits colloïdaux produisent dans les premières heures une hypoleucocytose puis une leucocytose élevée. Le soufre colloïdal n'échappe pas à cette régle. L'augmentation des leucocytes peut

être avec 1/2 milligr. de soufre colloïdal de près de 7000 chez l'homme. Elle n'est pas proportionnelle exactement à la réaction thermique. Elle ne s'accroît pas en proportion de la dose introduite. Elle s'atténue au fur et à mesure des injections ultérieures. C'est une polynucléose qui devient en général *ultérieurement* au moins chez l'homme une *mononucléose*.

Le soufre colloïdal a été injecté par moi dans les veines des rhumatisants. Les

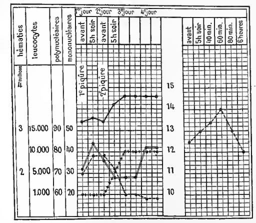


Fig. 27. — A gauche, l'action sur la leucocytose des injections intraveineuses de soufre colloïdal. A droite, action sur la tension artérielle. = Leucocytes ... polynucléaires +++ monos.

rhumatisants très aigus font des réactions plus fortes que les aigus et que les chroniques. L'intensité de la réaction mesure souvent sa valeur thérapeutique.

Quand on se trouve en présence d'un syphilitique, le soufre donne des résultats hématologiques moins frappants, parce que la formule du sujet est souvent déjà modifiée dans le sens lymphocytique. L'association du mercure ne semble pas faire notablement varier la leucocytose ni sa formule.

11° Valeur de la leucocytose (50). — La leucocytose peut être d'un précieux secours pour le diagnostic et le pronostic. Mais elle n'a jamais qu'une valeur relative et les indications qu'elle fournit ne doivent jamais être séparées des autres symptômes fournis par la clinique ou par le laboratoire. Il est certainement pour chaque maladie une formule spéciale, mais, malgré la prédominance à certaines périodes de mononucléose, de polynucléose ou d'éosinophilie, les différentes phases de la réaction

sanguine se succèdent, semble-t-il, toujours dans un ordre assez invariable. C'est ce que montre en effet l'étude expérimentale des infections par les microbes les plus divers

12° Leucocytose dans les infections expérimentales (32). — Étudiant avec M. Achard la formule leucocytaire des infections produites par le streptocoque, le colibacille, l'Eberth, le bacille de la morve, etc., je n'ai jamais retrouvé exactement le schéma hématologique signalé chez l'homme. J'ai constaté que la réaction leucocytaire présentait toujours une certaine unité et qu'elle passait presque toujours par les phases successives de polynucléose, de lymphocytose et d'éosinophilie.

Aussi nous a-t-il semblé que l'on devait considérer, chez l'homme, bien plutôt la *prédominance, la précocité ou la persistance de telle ou telle multiplication cellulaire que son apparition à un jour donné.*

13° leucocytose et immunité. — M. Dominici a très justement mis en valeur que la mononucléose qui terminait la plupart des infections était un indice d'immunité. J'ai insisté également sur ce fait qui apparaît déjà dans l'intoxication par le sérum d'anguille et qui paraît très évident dans mes recherches expérimentales sur l'action de l'adrénaline chez le lapin. L'injection de 1/15 de milligramme chez un lapin témoin et chez un lapin vacciné détermine un afflux de 15 000 polynucléaires chez le premier et au contraire de 10 000 éléments *mononucléaires* chez le second. J'ai d'ailleurs vu le même phénomène se produire à la suite d'injection de soufre chez l'homme atteint de rhumatisme aigu.

14° rapport des réactions leucocytaires locale et générale. — Nous avons été frappé de la similitude des réactions leucocytaires qui se produisent parallèlement dans le sang et les organes des sujets intoxiqués ou infectés. Au cours des infections aiguës, la polynucléose sanguine est de règle comme est de règle la lymphocytose au cours des irritations chroniques. Dans le foie, dans le rein, dans les méninges, on constate, dans le premier cas, un afflux de polynucléaires ; dans le second, une accumulation d'éléments lymphoconjonctifs. Nous avons cru pouvoir conclure avec M. Achard que la réaction du tissu hématopoïétique circulant et celle du tissu hématopoïétique fixe des organes étaient dans la plupart des cas superposables.

15° glycogène et leucocytes (51). — J'ai dit plus haut la fréquence de la glycogénèse des leucocytes du sang au cours des infections phlegmasiques et des leucocytes en suspension dans les exsudats aigus. Cette glycogénèse peut servir au diagnostic en ce sens qu'elle est rare dans la tuberculose et fréquente dans les infections non tuberculeuses. Il m'a semblé qu'elle n'était pas l'indice, comme certains auteurs allemands le supposent, d'une dégénérescence, mais au contraire d'une hyperactivité des éléments leucocytaires.

16° intoxication par le sérum d'anguille (49). — J'ai étudié l'action anémiante du sérum d'anguille avec M. Clerc, constaté l'apparition rapide d'hématies nucléées, en

même temps qu'une leucocytose se produit, assez abondante dans les cas de moyenne intensité, faible dans les cas rapidement mortels. Chez les animaux témoins, il y a tendance à l'hypoleucocytose avec *fonte rapide des polynucléaires* chez ceux qui sont morts rapidement ; avec des doses faibles de sérum non mortelles, on obtient, au contraire, de la leucocytose avec polynucléose. Si l'on examine les cas où les animaux ont reçu préalablement une injection de peptone, on peut faire des constatations analogues. Chez les animaux n'ayant survécu que quelques heures, on trouve une formule hémoleucocytaire analogue à celle des témoins, mais un peu plus lente à s'établir; ceux qui, au contraire, ont résisté, ont présenté de la leucocytose avec polynucléose.

Il semble que la multiplication des polynucléaires soit un symptôme de défense, et leur fonte un symptôme d'intoxication grave. Ces phénomènes sont d'autant plus intéressants qu'ils se produisent dès les deux premières heures. Nous n'avons pas prétendu que la peptone immunise les animaux contre le sérum d'anguille uniquement par les réactions leucocytaires qu'elle provoque, son action sur le foie étant indiscutable (Gley, Pachon et Delezenne) ; mais il nous a semblé y avoir là comme une réaction spéciale de l'organisme qui méritait d'être signalée.

Fait curieux, nous avons pu, par des *injections de peptone* à nos lapins, augmenter la résistance des globules rouges et atténuer ou *empêcher l'action hémolysante* du sérum d'anguille.

Ce rôle thérapeutique de la peptone pourrait sans doute être utilisé dans les intoxications par le venin de serpent.

17° ANÉMIE POSTHÉMORRAGIQUE MORTELLE (**69**). — L'anémie posthémorragique mortelle peut entraîner des variations telles des hématies et de l'hémoglobine que le sang et les organes hématopoïétiques ne peuvent faire les frais de la réparation. Le pronostic est alors des plus graves, et, à l'autopsie des malades, on peut constater des signes anatomiques assez voisins de ceux de l'anémie pernicieuse (effondrement des zones sus-hépatiques, stéatose de certains organes). Il est donc du plus haut intérêt de préciser les réactions sanguines et d'en tirer, si possible, des indications pronostiques. C'est ce que j'ai fait dans un cas observé avec Crouzon, et pu mettre en évidence ce fait que la courbe des globules rouges et de l'hémoglobine s'abaissait dans ces cas progressivement, tandis que celle des hématies nucléées s'élevait, sans effet réparateur suffisant, jusqu'au chiffre de 6000 éléments par millimètre cube.

18° RECHERCHE DES ÉLÉMENTS CANCÉREUX DANS LE SANG. — NÉOCYTHÉMIE (**87**). — A l'état normal le sang ne contient pas de microbes ni d'éléments cellulaires autres que les leucocytes ou les globules rouges.

Il est toujours difficile de retrouver sur une lame de sang sec les éléments microbiens, les particules pigmentaires, les parasites, et même les cellules cancéreuses qui peuvent circuler dans les vaisseaux au cours de certains états pathologiques.

Nous avons préconisé avec Louste le procédé de l'*hémolyse artificielle immédiate* par l'alcool au tiers ou l'acide acétique à 1 pour 200. Nous avons pu ainsi retrouver des

bacilles d'Eberth, des pneumocoques, des pigments et surtout, dans des cas de sarcomatose, des cellules cancéreuses.

Ces *néocytémies* sont rares. Elles ne se produisent que dans les sarcomes et les lymphadénomes généralisés et sont du plus fâcheux pronostic.

C'est à l'étude de cette question que M. Louste a consacré sa thèse inaugurale.

19° RÉSISTANCE DES LEUCOCYTES AUX SOLUTIONS ISOTONIQUES DE DIVERSES SUBSTANCES **(78)**. — Certaines substances agissent sur les éléments cellulaires par osmonocivité, c'est le cas des solutions hyper ou hypotoniques ; d'autres, même en solution isotonique, jouissent d'une toxicité véritable, mais cette toxicité varie avec l'élément cellulaire considéré. C'est ainsi que la cellule hépatique résiste mieux au sucre que la cellule rénale, et la cellule rénale mieux à l'urée que la cellule hépatique. Pour déterminer cette toxicité nous avons, avec M. Achard, étudié l'action de l'urée, du sulfate de soude, du chlorure de sodium en solution à $\Delta = -0.60$, sur les éléments cellulaires de la moelle osseuse.

Nous avons pu suivre ainsi pas à pas les altérations du noyau, du protoplasma et des granulations et constaté le peu de toxicité du chlorure de sodium, même quand le contact était longtemps prolongé. Le sulfate de soude exerce son action nocive en quelques heures et l'urée détruit les éléments presque instantanément. La *toxicité de l'urée* est donc *indéniable*; d'ailleurs, les expériences ultérieures de MM. Achard et Paisseau ont confirmé notre manière de voir.

Cytologie des exsudats.

Les recherches de MM. Widal et Ravaut sur le cyto-diagnostic sont devenues classiques. J'ai appliqué leur technique à l'étude des arthrites du rhumatisme, caractérisées surtout par de la polynucléose, et de celles de la tuberculose, caractérisées surtout par de la lymphocytose. Chez l'animal, d'après mes recherches, toute injection de microbes dans une séreuse est suivie d'une réaction polynucléaire immédiate et plus au moins durable, et, quand il s'agit du bacille de Koch, d'une lymphocytose secondaire, précoce, accentuée. Ces deux phases successives de la leucocytose des séreuses nous expliquent les variations à deux jours donnés de la formule cytologique des épanchements.

D'ailleurs dans certains épanchements, dans certains exsudats, comme je l'ai vu pour les ascites, l'intervention de facteurs multiples provoque des réactions variables et n'autorise pas des conclusions précises.

Dans l'*arthropathie tabétique* **(42)**, avec M. Achard, nous avons trouvé des lymphocytes, des cellules endothéliales et des globules rouges.

LES INCLUSIONS FERRUGINEUSES DANS LES VIEILLES BLESSURES DU THORAX (**201**).

L'étude des crachats n'a guère été faite dans les vieilles blessures du thorax. Leur richesse en leucocytes, en polynucléaires chargés de glycogène ou dégénérés, l'abondance du liquide d'œdème, colorable par les réactifs, la présence de fibres élastiques, voire plus exceptionnellement de fibrine, celle de globules rouges sont d'un intérêt considérable pour prouver la nature et l'importance d'une réaction inflammatoire ou congestive qui ne se jugent pas toujours à l'œil nu.

On y trouve aussi, assez souvent, de l'albumine en utilisant la technique de M. Roger.

J'ai, avec MM. Verpy et Cosnier, recherché dans les vieilles blessures du thorax les cellules ferrugineuses qui représentent les derniers vestiges d'une hémorragie et qui disparaissent à la guérison.

On sait qu'on rencontre souvent dans les crachats des congestions et des pneumonies de gros éléments d'origine probablement endothéliale, jouant le rôle de macrophages, qui contiennent, sans addition d'aucun colorant, des granulations pigmentaires à reflets verdâtres et auxquelles on a donné le nom de cellules cardiaques.

Les granulations pigmentaires qu'elles contiennent se distinguent par leur reflet verdâtre, même des grains de poussière auxquels elles sont parfois associées dans le même élément. On a assimilé cette substance tantôt à la mélanine tantôt à la rubigine.

Certains éléments sont plus volumineux. Ils sont vraisemblablement d'origine endothéliale, eux aussi. Ils renferment une substance à peine jaunâtre et l'action du ferrocyanure de potassium et de l'acide chlorhydrique y fait apparaître des grains, des taches, des masses bleuâtres de substance ferrique. Ces deux ordres d'éléments sont fréquents dans les crachats des vieilles blessures pulmonaires, les seconds surtout. Ils méritent plutôt le nom de cellules ferrugineuses que celui de cellules cardiaques qui leur a été donné.

Leur présence témoigne à coup sûr d'un foyer de congestion ou d'une hémorragie relativement récente et non encore absolument tarie, dont elles véhiculent les déchets.

A côté de la cellule ferrugineuse on met en évidence parfois, avec les réactifs indiqués, des dépôts de fer extra-cellulaires qui se mélangent à la fibrine et aux globules blancs. Beaucoup sont authentiques et proviennent manifestement des cellules désintégrées.

En résumé, l'examen des crachats nous fournit deux éléments d'appréciation capitaux : un renseignement chimique, l'albumine; un renseignement histologique, la cellule ferrugineuse. Pendant la guerre cette double constatation avait un réel intérêt pour l'appréciation de l'aptitude du blessé.

DEUXIÈME PARTIE

PATHOLOGIE SPÉCIALE

I. — APPAREIL DIGESTIF

A. — ŒSOPHAGE

***Formes douloureuses du cancer de l'œsophage* (317).**

Dans le cancer œsophagien, la douleur violente est assez rare ; c'est précisément en raison de cette rareté que j'ai pensé devoir attirer l'attention sur certaines formes douloureuses du cancer de l'œsophage : une de ces formes est une forme douloureuse continue et cervicale ; l'autre est une forme rétro-sternale qui simule l'angine de poitrine ; la troisième consiste en une névralgie intercostale paroxystique. Le diagnostic est difficile. Il ne sera même point toujours fait par l'examen radiologique et nécessitera l'œsophagoscopie. La pathogénie de ces phénomènes douloureux s'explique parfois par la compression de certains nerfs ; dans d'autres cas, par des lésions précoces de névrites, dont la propagation au delà même des éléments cancéreux n'est point discutable. C'est dans ces derniers cas, surtout, qu'en raison du volume relativement réduit de la tumeur, le diagnostic clinique est le plus délicat.

B. — ESTOMAC

I. — *Dyspepsies.*

1° LES DOULEURS PRÉCOCES DES DYSPEPSIES.

La précocité des douleurs caractérise toujours une forme spéciale à laquelle M. Mathieu avait donné très justement le nom de dyspepsie sensitivo-motrice. Elles n'ont pas toujours la même origine et la même pathogénie, puisqu'elles sont attri-

buables tantôt à un état congestif de la muqueuse, tantôt à l'aérophagie et au refoulement de l'air par les aliments ingérés. Leur substratum radiologique est, d'aprés mes recherches, représenté par les trois types suivants : petit estomac tonique ; estomac choréique hyperexcitable ; enfin, estomac ptosé et étranglé. Ces trois types d'estomacs méritent vraiment le nom d'estomacs *protestataires*. Ils s'accommodent mal de leur contenu. La traction de l'organe, sa distension, sa contracture expliquent la plupart des réactions que l'on constate chez certains sujets au début de la digestion.

2° LES ERREURS DE DIAGNOSTIC DES DOULEURS TARDIVES (**175**).

A l'inverse des douleurs précoces, les douleurs tardives sont presque toujours en rapport avec un trouble de l'ouverture du pylore ou un spasme de cette région. D'autres réactions douloureuses, également tardives, peuvent être provoquées par la digestion et n'avoir aucun rapport avec le pylore. Ce sont des douleurs hépatiques, vésiculaires, cholédociennes, pancréatiques, dont l'apparition, trois ou quatre heures après le repas, semble due à des réflexes particuliers du tube digestif agissant sur des organes infectés ou obstrués et dont la physionomie rappelle assez exactement celle des réactions pyloriques. Certaines douleurs, plus tardives encore, peuvent se localiser dans le cæcum et, malgré l'éloignement de l'organe atteint, apparaissent encore comme des douleurs gastriques. D'autres encore sont des douleurs du rein et de l'uretère, rythmées par la distension prandiale d'un bassinet hydronéphrotique ou oblitéré. Le diagnostic de ces différentes douleurs ne peut être fait que par l'étude complète des conditions dans lesquelles elles se produisent ou disparaissent ; par la connaissance de leurs signes satellites : fièvre ou vomissements ; enfin, par l'examen des selles et de l'urine et la radiologie. La localisation exacte du point douloureux, malgré tous les schémas qui en ont été donnés, ne peut, malheureusement, dans cette zone où tant d'organes se superposent, être d'une grande précision.

3° LA GASTRO-NÉVROSE DU VAGUE ET DU SYMPATHIQUE (**168**).

Il fut un temps où l'on admettait sans conteste la pathogénie nerveuse d'un trés grand nombre d'états dyspeptiques. Il est certain que les gastro-névroses restent fréquentes, qu'elles réalisent le type de la gastro-névrose de Dejerine, ou celui plus complexe de la névrose cérébro-cardiaque ou cérébro-gastrique de Krishaber et de Leven. A l'origine de ces gastro-névroses, on distingue tantôt la prédominance du nerf vague, tantôt celle du sympathique. Il m'a semblé, avec M. Mougeot, que ces deux syndromes, différenciés dans leurs travaux par Eppinger et Hess, pouvaient être reconnus aux variations du réflexe oculo-cardiaque.

4° LES ÉTATS DYSPEPTIQUES COMMOTIONNELS (**241**).

A côté des troubles nerveux bien définis d'ordre moteur, sensoriel ou mental, les commotions déterminent aussi des accidents viscéraux. Quand la commotion est violente, ces accidents peuvent être dus à des lésions ou à des hémorragies traumatiques des organes profonds ; mais il en est dont le substratum réside uniquement dans le choc nerveux. J'ai examiné, avec M. Verpy, plus de 60 commotionnés et ai pu préciser les caractères de cet état dyspeptique consécutif à la commotion : anorexie, douleurs variables et vomissements auxquels se joignent la contraction œsophagienne et la salivation. Chimiquement, les résultats sont variables ; radioscopiquement, c'est surtout le cardio-spasme qui domine. Il peut exister de véritables dilatations paralytiques commotionnelles. Au point de vue intestinal, la constipation est précoce et durable et très rarement le réflexe gastro-colique est exagéré. L'exagération des points douloureux de l'abdomen est constante. La thérapeutique de ces états nous a paru résider surtout dans l'administration de l'huile phosphorée camphrée.

II. — *Les ulcères de l'estomac.*

1° RÉALISATION EXPÉRIMENTALE PAR INJECTION D'EXTRAIT GASTRIQUE (**136**).

La pathogénie de l'ulcère de l'estomac est toujours extrêmement trouble et les

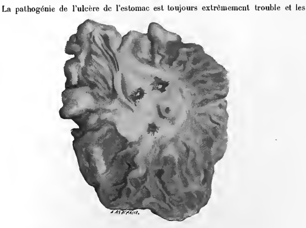


Fig. 28. — Estomac de lapin ayant reçu trois injections successives de 6 centimètres cubes d'extrait gastrique. On voit deux perforations arrondies et une ulcération assez étendue.

théories inflammatoire, toxémique, tropique et microbienne se partagent l'opinion des divers auteurs. L'action digérante de l'acide chlorhydrique sur la muqueuse paraît difficilement discutable, alors même que l'on admettrait une des théories précédentes. MM. Liou et Français, appliquant à l'étude des ulcérations gastriques la théorie des cytolysines, ont injecté à leurs animaux des sérums gastrolytiques, réalisés par l'injection des macérations gastriques à des animaux. Je me suis servi moi-même de ces mêmes macérations, mais les ai directement introduites dans les veines des animaux : j'ai obtenu, dans ces cas, une hypersécrétion gastrique considérable, la production de foyers congestifs et même la formation de trois ulcérations voisines du pylore, dont deux étaient perforées. Les faits seraient déjà intéressants au point de vue pathogénique : ils montrent que l'injection de macération gastrique prépare, en quelque sorte, la muqueuse ou la rend plus vulnérable à l'égard de sa propre sécrétion.

2° LES ULCÈRES DISSIMULÉS (**178**).

J'ai désigné, sous le nom d'ulcères dissimulés de l'estomac, ces ulcères dont la caractéristique clinique, assez floue. ne permet pas un diagnostic précis. A ce propos, j'ai longuement insisté sur la recherche de la réaction de Meyer dans le milieu gastrique et dit pour quelles raisons je persistais à lui attribuer une réelle valeur. Bien entendu, cette conclusion ne s'applique au liquide gastrique que s'il ne contient pas de résidus carnés.

3° LE DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE DES ULCÈRES DE L'ESTOMAC (**354**).

Grâce au perfectionnement de nos méthodes de recherches, grâce aussi, il faut bien le dire, à la précision apportée à l'interrogatoire des malades, car la clinique, en pathologie gastrique, ne doit jamais perdre ses droits, on est parvenu à fixer les caractères non de l'ulcère de l'estomac, mais de ses diverses localisations. Le diagnostic du siège a précédé souvent le diagnostic de la lésion et il y a, pour chaque variété, un syndrome spécial. Ce syndrome tient à la fois à la région gastrique sur laquelle l'ulcus s'est développé, aux filets nerveux qu'il lèse et aux organes voisins auxquels il peut adhérer. C'est pourquoi, dans une étude d'ensemble avec M. Marchal, j'ai essayé de préciser le diagnostic topographique des ulcères de l'estomac.

4° LE SYNDROME DE LA PETITE COURBURE (**170-323**).

A plusieurs reprises, j'ai essayé de montrer que l'un des ulcères les plus caractérisés et les plus typiques était l'ulcère de la petite courbure. Mes premières observations avec M. Schulmann remontent à près de 10 ans. Depuis, je suis revenu à plusieurs

reprises sur ce syndrome. Je l'avais dès le début défini de la façon suivante : douleurs semi-tardives violentes et persistantes, parfois continues ; vomissements non alimentaires ; salivation, ralentissement fréquent du pouls et presque toujours exagération du réflexe oculo-cardiaque. A bien des reprises depuis, j'ai précisé les caractères de ce syndrome et montré que la persistance des douleurs était due à la localisation même de l'ulcère ; que la réapparition semi-tardive tenait à sa situation moyenne ; les



Fig. 29. — La zone nerveuse de l'ulcère. On voit plusieurs troncs nerveux enveloppés et pénétrés par le tissu fibreux. (Cliché Normand.)

vomissements non alimentaires à l'isolement par le spasme de la poche supérieure ; la bradycardie, la salivation et l'exagération du réflexe oculo-cardiaque à l'irritation et à la lésion du pneumo-gastrique. La conception que je défends fut admise par beaucoup d'auteurs étrangers, mais fort discutée en France. Si le syndrome que je viens de décrire n'existe pas dans *tous* les ulcus de la petite courbure et s'il ne se produit guère dans les ulcères bas situés, la participation du pneumo-gastrique n'y est pas discutable. La constatation de lésions nerveuses jusqu'ici peu observées ou négligées a attiré l'attention sur l'importance des névrites en pathologie gastrique.

5° LES NICHES DE LA PETITE COURBURE (411).

A l'histoire de l'ulcère de la petite courbure se rattache celle des niches visibles à l'écran radiologique. Il existe sur la petite courbure des déformations nombreuses qui ne méritent pas toujours le nom de niches. Ce sont des éperons, des ampoules, des niches ou des diverticules. Je me suis efforcé de préciser avec M. Turpin l'origine et le mode de formation de ces différents aspects. Certains auteurs les attribuent toujours à des perforations bouchées. A mon avis l'éperon de la petite courbure peut fort bien être dû à un enfoncement et à un froncement de la paroi gastrique; le diverticule par contre et surtout la niche véritable ne peuvent être dus qu'à une perforation. C'est en superposant le schéma radiologique à la pièce anatomique que nous sommes arrivés à cette différenciation importante. Au point de vue pronostic, on ne peut en effet espérer, par un traitement médical, faire disparaître les perforations bouchées. Pour apprécier leur régression, d'ailleurs, il ne suffit pas d'un seul examen négatif, car un bouchon muqueux peut, à un moment donné, obturer l'orifice diverticulaire.

6° L'ESTOMAC BILOCULAIRE (354).

Avec M. Marchal j'ai étudié les différentes formes de l'estomac biloculaire, insisté après d'autres sur sa fréquence extraordinaire chez la femme, sur son origine assez souvent syphilitique, sur la lenteur de son évolution et la latence de ses débuts; enfin sur le mécanisme de sa production qui réside tantôt dans une sclérose étendue, tantôt dans l'adjonction d'un processus spasmodique au processus inflammatoire. Aussi ne doit-on pas s'étonner que les biloculations entièrement fibreuses exigent une thérapeutique chirurgicale que les autres biloculations ne nécessitent point.

7° LE CARDIO-SPASME A DISTANCE (297).

C'est encore à une excitation du pneumo-gastrique enflammé ou irrité que l'on doit la production dans certains ulcères même pyloriques de ce que j'ai appelé le cardio-spasme *rétrograde*. Ce cardio-spasme n'est évidemment pas très fréquent. Je ne l'ai rencontré que cinq fois, deux avec l'ulcère du pylore et du duodénum, trois avec l'ulcus de la petite courbure. Dans tous ces cas, la constatation du cardio-spasme a été faite par la radiologie et la vérification de la lésion organique a été faite par la chirurgie. La cause de ces cardio-spasmes à distance m'a paru d'ordre vagotonique et se précise nettement quand on examine au microscope les troncs nerveux de la petite courbure.

8° LE PASSÉ INTESTINAL DES ULCÉREUX DU DUODÉNUM (187).

Dans un certain nombre de travaux, M. Moynihan avait insisté sur la prédisposition de certains sujets atteints de stase iléale à l'ulcère du duodénum. J'ai constaté avec Esmonet que la *ligature de l'iléon* peut *déterminer* des *lésions* dans le *duodénum* et le *jéjunum* du lapin. J'ai donc recherché l'existence des affections intestinales à l'origine de l'ulcère du duodénum et constaté parfois la dysenterie, parfois la colite banale, parfois la colite à forme diarrhéique, une fois même une vieille lithiase intestinale de nature oxalique. D'autres cas ont été signalés par les auteurs. Il m'a donc semblé possible d'affirmer que certaines ulcérations duodénales peuvent représenter des complications directes des entérites et des colites rebelles.

9° L'ULCÈRE HÉMORRAGIQUE DE L'ESTOMAC (160).

Je serai bref pour résumer les travaux que j'ai pu faire sur le traitement de l'ulcère hémorragique et de l'ulcère intolérant de l'estomac; j'ai cru pouvoir substituer aux anciens régimes le régime sucré. J'en discuterai plus loin la valeur.

10° LES SIGNES AVERTISSEURS DE LA PERFORATION GASTRIQUE (281).

A propos de plusieurs observations complètement suivies et terminées par une intervention chirurgicale, j'ai donné sur ce point particulier les conclusions suivantes :

Parmi les signes qui annoncent une perforation ou en traduisent déjà le début, il faut faire entrer en ligne de compte la constipation opiniâtre.

Ce symptôme parfois unique ou simplement dominant est en rapport avec la réaction péritonéale, c'est une forme atténuée d'obstruction intestinale réflexe. Son accentuation, sa persistance, sa ténacité témoignent de l'importance de cette réaction et font redouter la perforation. La réaction péritonéale, ulcère fissuré ou perforation, n'est que l'exagération d'un processus d'inflammation périgastrique limité, quasi constant dans les ulcères. On doit se demander si la constipation habituelle des ulcères gastriques n'est pas déjà symptomatique d'une réaction péritonéale en miniature et fonction de cette réaction même.

11° LES RÉACTIONS LOINTAINES DANS LES ULCUS.

J'ai dit plus haut l'importance de la sialorrhée chez les gastropathes et l'importance du réflexe oculo-cardiaque. J'ai également donné quelques indications sur le mécanisme et l'étendue des réactions gastro-coliques. Ces réflexes ne sont pas patho-

logiques et seulement l'exagération d'un processus normal. Les réflexes sont, avec les sécrétines et les hormones digestives, nécessaires à l'équilibre général de l'appareil digestif. Toute altération du systéme nerveux, et j'ai montré combien ces altérations étaient fréquentes en pathologie digestive, les exagérera et viendra troubler l'harmonie de l'appareil digestif. Leur fréquence et leur modalité ne dépendront pas seulement de l'intensité des lésions qui les expliquent, mais aussi de la localisation précise de ces lésions à tel ou tel segment de l'estomac. Parmi ces régions de l'estomac les plus sensibles sont la petite courbure et le pylore; il est assez naturel que ces deux localisations soient plus fertiles en accidents secondaires.

III. — *Les gastrites.*

Il semble, par un retour assez habituel en pathologie, que les gastrites dont la fréquence était singulièrement atténuée deviennent aujourd'hui, grâce aux différents moyens de diagnostic anatomique, plus fréquentes que les dyspepsies. La guerre nous a permis d'étudier un certain nombre de gastrites parce qu'elle a réalisé deux des causes principales des altérations de l'estomac : l'alimentation défectueuse et l'intoxication par les gaz.

1° LES GASTRITES PAR GAZ TOXIQUES (264)

Les accidents produits par les gaz sont immédiats, secondaires ou tardifs. Immédiats, ils se confondent dans un cortège de troubles respiratoires complexes et impressionnants qui les dissimule en partie ou les relègue au second plan. Secondaires, ils sont caractérisés par des nausées, du ballonnement, des crises douloureuses, des vomissements incessants et parfois aussi des hematémèses. Leur origine est dans une altération lente, persistante, souvent assez profonde de la muqueuse gastrique. Ces séquelles sont plus grandes dans l'intoxication chlorée et dans l'intoxication par l'ypérite que dans l'intoxication par la pallite. Les types cliniques observés sont flatulents ou douloureux, plutôt tardifs que précoces, et s'accompagnent souvent de salivation. L'augmentation de l'acide chlorhydrique est presque aussi fréquente que sa diminution. Le liquide à jeun est de règle et, ce qui prouve bien qu'il s'agit d'une gastrite et non d'une dyspepsie, c'est qu'on trouve dans le liquide gastrique toutes les preuves cytologiques d'une lésion durable de la muqueuse, cellules et sang. La déminéralisation y est chose habituelle. Au point de vue thérapeutique, ces lésions tardives étant des lésions nettement *muqueuses* doivent se traiter par le bismuth, les alcalins, parfois par la pepsine et toujours par la médication minéralisante.

2° LA GASTRITE HYPERGÉNÉTIQUE (**225**).

La guerre n'a point créé de gastrites nouvelles ; mais elle a exagéré certains types et particulièrement la gastrite hyperpeptique. Il m'a semblé que cet état gastrique assez spécial et fréquent méritait de prendre le nom de gastrite hypergénétique avec sécrétion à jeun. Telles sont en effet les deux caractéristiques anatomiques et chimiques de cet état inflammatoire. La gastrite hypergénétique est une gastrite alimentaire, elle se caractérise par des manifestations douloureuses, par de la gêne plutôt que des douleurs vraies, par quelques rares vomissements plus souvent alimentaires, exceptionnellement hématiques, le plus souvent par la constipation et presque toujours par des réactions à distance, salivation, tachycardie, interversion du réflexe oculo-cardiaque et hypotension artérielle. L'acidité y est 40 fois sur 70 au-dessus de la normale. La sécrétion à jeun y est constante et peut atteindre 200 centimètres cubes. Enfin l'abondance de cellules nettement épithéliales dont le nombre dépasse de beaucoup celui des éléments leucocytaires caractérise vraiment cette forme, au moins *desquamative* sinon *hypergénétique*. Là encore le traitement consiste dans les pansements bismuthés, le citrate de soude et le régime extrêmement sévère.

3° LA PYLORITE (**256**).

J'ai donné le nom de pylorite à une inflammation de la muqueuse du pylore qui n'est ni l'ulcère ni la gastrite ulcéreuse, mais la gastrite inflammatoire localisée. J'en ai pu vérifier nettement l'existence dans un examen anatomique démonstratif. Les preuves de cette pylorite sont dans ses réactions muqueuses, dans l'abondance de ses lymphocytes, dans sa lymphangite sous-muqueuse et ses coulées lymphatiques sous-péritonéales. La méthode cytologique utilisée pendant la vie montre assez fréquemment l'existence d'un très grand nombre de cellules rondes dans le liquide de lavage. Ces cellules rondes sont des lymphocytes et des cellules du pylore. Les éléments cellulaires épithéliaux habituels sont rares. Les preuves cliniques ce sont les douleurs tardives assez fréquentes et les vomissements alimentaires, l'absence d'hémorragie et de réaction radioscopique. Pour être moins fréquente que dans l'ulcère, l'hyperacidité est de règle. La cause des pylorites est certainement alimentaire, elle m'a paru quelquefois résider dans l'absorption de gaz toxiques. Il est parfois difficile de distinguer la pylorite de l'ulcus du pylore. Il n'est pas impossible d'ailleurs qu'elle puisse quelquefois y aboutir. Le régime est encore le citrate de soude et le bismuth.

4° LA GASTRITE PHLEGMONEUSE (**318**).

Les observations de gastrite phlegmoneuse sont assez rares, spécialement en France. J'en ai observé pour ma part deux cas : l'un consécutif à un ulcère de l'esto-

mac et l'autre à une intoxication par gaz avec érosion gastrique secondaire. Il n'y en a guère que deux cents observations dans la science, tout au moins n'existe-t-il que deux cents observations anatomiques, car bien souvent un processus limité de gastrite phlegmoneuse purement microscopique se voit autour des ulcères et des cancers de l'estomac. Il semble que le streptocoque y joue le rôle principal; pourtant il est des cas où le pneumocoque peut en être déclaré responsable. C'est pour cette raison que j'ai préconisé dans certaines gastrites phlegmoneuses l'utilisation des méthodes sérothérapiques et cité à l'appui de cette indication l'efficacité constatée par moi du sérum anti-pneumococcique dans un cas de gastrite ulcéreuse que présenta un de mes malades pneumoniques au cours de sa convalescence.

Le processus de la gastrite phlegmoneuse peut être reconnu cliniquement non seulement aux symptômes classiques, mais encore à la présence de pus dans le liquide de lavage de l'estomac. Quand ce pus n'est pas nettement reconnaissable à l'œil nu, la présence d'un nombre incalculable de leucocytes polynucléaires et celle de chaînettes de streptocoques indiscutables sont des éléments de diagnostic.

5° SYPHILIS ET PARASYPHILIS GASTRIQUES (**353**).

On est peu fixé, parce que l'on manque de documents anatomiques, sur la fréquence de la syphilis gastrique. Elle revêt trois formes principales : la forme gastritique qui n'a pas grand caractère clinique, la forme ulcéreuse qui peut être hémorragique et douloureuse, et la forme tumorale qui simule les néoplasmes. J'ai ajouté avec M. Bory quelque contribution à l'étude de cette affection; j'ai montré l'existence d'une forme monosymptomatique, probablement artérielle, caractérisée par une *simple hémorragie* abondante et j'ai insisté sur l'extrême fréquence de la syphilis à l'origine de certaines biloculations gastriques. J'ai discuté les rapports existant entre la syphilis et l'ulcère dit de Cruveilhier, l'existence d'un ulcère parasyphilitique, et donné quelques indications sur les rapports qui existent entre le tabes et les lésions syphilitiques de l'estomac.

Au point de vue du diagnostic, j'ai étudié la valeur de la réaction de Bordet et la valeur aussi de la cytologie gastrique : les variations du chimisme en général, moins hyperchlorhydrique que dans l'ulcère banal et la cytologie de l'estomac, très habituellement lymphocytaire. Avec M. Turpin, je suis revenu sur la thérapeutique. Dans bien des cas l'action bienfaisante des médicaments spécifiques est trop lente pour supprimer les phénomènes mécaniques menaçants d'une sténose médiogastrique ou pylorique.

Quand elles sont formées par des infiltrations circulaires plastiques, les biloculations ne guérissent qu'en de longs mois; quand elles dépendent d'une lésion pariétale limitée avec spasme symptomatique assez serré la guérison est plus aisée. Dans un cas de ce genre, la disparition des accidents radiologiques et cliniques fut obtenue par un traitement arsenical et bismuthé de 6 semaines seulement.

IV. — *Le cancer gastrique.*

1° CYTOLOGIE (**280**).

C'est à la cytologie gastrique que l'on doit dans un grand nombre de cas le diagnostic du cancer de l'estomac. J'ai dit plus haut, lorsque j'ai traité des procédés d'exploration, à quelle technique je m'étais actuellement arrêté et quelles conclusions elle m'avait permis d'émettre. Je n'y reviendrai pas.

La cytologie devrait également permettre de différencier les épithéliomas des sarcomes. Malheureusement, l'aspect des éléments cellulaires est rarement assez caractéristique pour permettre un diagnostic autre que celui de néoformation.

2° SARCOME DE L'ESTOMAC (**258**).

Il est d'ailleurs d'autres signes qui caractérisent le sarcome de l'estomac que j'ai étudié au triple point de vue clinique, radiologique et anatomique à propos de cas personnels avec M. Martin. En général, c'est une grosse tumeur, bosselée, mobile. Le sang est riche en leucocytes polynucléaires (81 0/0). L'ascite est fréquente. La radioscopie peut montrer une sorte de biloculation. Le contenu gastrique contient du sang et de gros éléments mononucléés en abondance.

A l'autopsie on voit une volumineuse tumeur plurilobée qui n'est autre qu'un sarcome à cellules plus fréquemment rondes que fusiformes.

L'évolution se fait vers le péritoine ou vers la muqueuse.

Le cas qui a servi de thème à notre étude est un cas mixte puisqu'il provoquait à la fois la sténose médiogastrique et la réaction péritonéale.

Les moyens de diagnostic les plus sûrs sont au nombre de trois : le développement considérable de la tumeur; l'importance de la leucocytose; l'abondance des éléments arrondis dans le liquide de lavage. Mais aucun de ces signes n'est absolument caractéristique et le dernier spécialement est d'observation fort délicate.

3° FORMES CLINIQUES DU CANCER.

Pas plus qu'il n'existe un ulcère, il n'existe un cancer de l'estomac. A côté du cancer du pylore, le plus fréquent, je me suis efforcé de préciser dans mes leçons les caractères qui leur appartiennent respectivement : cancers sous-cardiaques qui simulent les lésions œsophagiennes; cancers de la grosse tubérosité qui s'accolent à la rate et simulent les lésions de l'hypocondre gauche; cancers de la petite courbure qui se soudent au foie; cancers de la grande courbure qui s'accompagnent de troubles

intestinaux divers à type coprostatique ou diarrhéique; cancers de la face antérieure qui se compliquent parfois de fistules.

L'évolution de ces néoplasmes et leur diagnostic différentiel sont réglés par leur localisation même, au moins dans les premières phases de leur développement.

La participation de certains éléments nerveux peut les défigurer.

4° LÉSIONS NERVEUSES DU PNEUMOGASTRIQUE DANS LE CANCER (**297**).

Il est dans le cancer de l'estomac des symptômes que la localisation n'explique

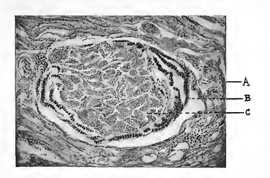


Fig. 30. — Cancérisation d'un filet du pneumo-gastrique à la surface d'un estomac cancéreux. A, tissu conjonctif; B, cellules cancéreuses; C, tronc nerveux.

guère et qui peuvent sembler paradoxaux. Les uns sont d'ordre spasmodique, les autres paralytique : spasme et incontinence.

J'ai dit plus haut que ces deux ordres de phénomènes étaient souvent dus à une lésion cancéreuse du vague.

5° GÉNÉRALISATIONS (**394**).

J'ai observé avec M. Wagner et avec M. Turpin 4 ordres de généralisations qui, les unes au point de vue anatomique et pathogénique, les autres au seul point de vue clinique, sont spécialement intéressantes.

a) C'est tout d'abord l'apparition d'une *phlébite cancéreuse de la jugulaire* droite, développée au contact d'un ganglion adhérent dans un cancer du pylore, complication rare parce que cancérisation de la veine, surtout parce que localisation à droite.

b) C'est ensuite une énorme *splénomégalie* dans un cas de cancer de la face antérieure, splénomégalie due à de gros infarctus cancéreux de la splénique.

c) C'est encore une *cancérisation cutanée*, intéressante par sa longue durée ; aussi par son mode de généralisation certainement artériel, puisque des artérioles throm-



Fig. 51 — Infarctus multiples de la rate consécutifs à la compression et l'oblitération du hile par un néoplasme gastrique.

bosées par le cancer servaient d'axe à la formation des nodules ; et encore par la coexistence signalée par Suzuki de cancérisation surrénale.

d) C'est enfin une forme curieuse de *cancer pulmonaire* secondaire caractérisée par des crises de dyspnée et des migrations emboliques qui diffusent le poumon par voie bronchique et artérielle. La coexistence d'une phlébite des membres semblait attribuer à ces embolies une origine phlébitique.

6° CACHEXIE DU CANCER GASTRIQUE **(282)**.

De l'étude que j'ai faite sur la cachexie du cancer de l'estomac, j'ai cru pouvoir conclure :

1° Que la cachexie cancéreuse a des signes objectifs et des signes chimiques. Le sérum des cancéreux contient une proportion paradoxale d'albumines qui n'est en rapport ni avec la cachexie, ni avec la déshydratation et qui peut seulement manquer dans l'hydrémie.

2° Que ces diverses substances proviennent en partie de la tumeur qui agit comme une glande sécrétante et infectée. Elles contiennent beaucoup de globulines et s'accroissent nettement après la radiothérapie.

3° A côté de ces albumines, il existe des substances protéolytiques plus ou moins adaptées, qui dissocient ces albumines et font apparaître une proportion anormale de corps azotés préuréiques. Ces érepsines proviennent de la tumeur, mais naissent aussi dans le sang par le mécanisme connu des anticorps.

4° Le passage de ces substances peut être décelé en clinique par trois épreuves : le dosage de l'albumine totale, l'évaluation du rapport azotémique, le dosage de l'érepsine.

5° Le sérum des cancéreux se défend contre l'abondance de cette érepsine par le développement d'une activité *antiprotéolytique.*

7° ANÉMIE OU CANCER DE L'ESTOMAC (302)

L'anémie du cancer de l'estomac n'est en proportion ni de la localisation, ni du volume, ni de l'infection, ni des généralisations de la tumeur.

Je l'ai vue atteindre 700 000 globules rouges dans un cas très avancé; les leucocytes ne sont pas toujours accrus, mais la polynucléose y est en général élevée.

L'anémie m'a paru dépendre souvent de la toxicité de la tumeur et d'une action hémolytique. Mais si l'anémie cancéreuse est une anémie hémolytique, on ne trouve pas dans le sang de substance hémolytique. Par contre, il y a souvent beaucoup plus de lipoïdes que normalement et moins surtout de cholestérine.

Il existe un rapport évident entre l'abaissement de la cholestérine et l'abaissement du taux des hématies. Et les rapports lipocholestériniques, habituellement de 0,60, tombent à 0,36 et à 0,23.

La cholestérine est exceptionnellement accrue lorsque le cancer se généralise au hile du foie et oblitère les voies biliaires; elle est extraordinairement basse lorsque le cancer s'est largement généralisé au foie. Et précisément, c'est souvent dans ce dernier cas que l'anémie atteint les chiffres les plus bas.

On peut accroître le pouvoir antitryptique par des *injections intraveineuses d'extrait pancréatique* et réduire quelque peu l'anémie par des *injections* sous-cutanées de *cholestérine.*

Mais les injections de trypsine provoquent parfois des chocs et la cholestérine ne peut agir qu'à des doses parfois ininjectables.

C. — INTESTIN

1° ATONIE CÆCALE INFLAMMATOIRE (P. D. 1re et 4e séries)

On insiste beaucoup actuellement sur les erreurs de diagnostic auxquelles donne lieu la dilatation du cæcum. J'ai étudié en 1910 les diverses variétés d'atonie cæcale, tout au moins la clinique et la pathogénie. L'origine en est double : la ptose et la typhlite. Dans la typhlatonie post-typhoïdique, j'ai trouvé la preuve que certaines atonies sont bien d'origine infectieuse et dues à l'atrophie musculaire de la paroi à laquelle s'adjoint même une névrite véritable. L'atonie post-typhoïdique est à ce point fréquente dans les séquelles des typhoïdes et paratyphoïdes que dans mes observations, j'en ai constaté jusqu'à 65 pour 100. On peut également dire que la fièvre typhoïde entre pour un chiffre à peu près égal dans l'étiologie de l'atonie cæcale. C'est une *neuromyosite ectasiante* inflammatoire.

2° PNEUMATOSE INTESTINALE (**P. D. 3° série**).

La pneumatose intestinale peut se localiser dans certaines régions limitées du gros intestin et spécialement aux angles. Dans ce cas, elle provoque un certain nombre de troubles fonctionnels et douloureux dont le diagnostic est souvent difficile en raison de leur localisation même. La pneumatose est souvent secondaire aux fermentations des dérivés hydrocarbonés, mais il s'y associe du spasme. Certaines pneumatoses sont consécutives à des lésions des organes voisins, telle la pneumatose localisée des angles dans les calculs du rein.

3° PÉRICOLITE DU TRANSVERSE ET DES ANGLES (**P. D. 1re série**).

Il existe deux variétés de péricolite que j'ai étudiées assez complètement, la péricolite plastique et la péricolite suppurée. Ces deux variétés de péricolite donnent naissance à des tuméfactions plus ou moins limitées, douloureuses, adhérentes, véritables pseudo-cancers de l'intestin dont le diagnostic différentiel est difficile et dont la thérapeutique peut réserver des surprises. Bien souvent, le diagnostic de la nature de la péricolite ne se fait même pas à l'examen macroscopique et exige le microscope.

4° FAUSSES TUMEURS SPASMODIQUES (**P. D. 1re série**).

Les pseudo-cancers peuvent être encore réalisés par la simple localisation d'un spasme persistant au colon descendant, ce qui est la règle, parfois au colon transverse et même aux angles. Ce spasme est parfois à ce point durable qu'il se confond avec le cancer Pourtant la tumeur est plus régulière, plus brusquement limitée et non adhérente. Le spasme a pour origine souvent une inflammation limitée et ignorée de la muqueuse; quelquefois c'est un phénomène réflexe à point de départ dans les organes abdominaux. Il se développe d'ailleurs avec plus de facilité chez certains sujets que chez d'autres.

Dans les spasmes intestinaux, l'élimination de mucus est très fréquente et l'association de ces deux phénomènes qui constituent l'entérite membraneuse m'a fait donner à cette affection le nom d'*entérospasme muccorhéique*.

5° LE TUBERCULOME DU CÆCUM (**146-327**).

J'ai étudié avec M. Esmonet des cas de tuberculome du cæcum et me suis préoccupé, en raison de l'intégrité relative de la muqueuse, de rechercher le mécanisme de cette localisation surtout sous-muqueuse et musculaire. Nous avons injecté direc-

tement dans les artères iléo-cæcales d'un chien, du bacille tuberculeux et pu réaliser des lésions d'abord musculaires et ensuite sous-muqueuses, tout à fait superposables à celles que l'on constatait dans le tuberculome de l'homme. Ces lésions atteignaient aussi la partie terminale de l'iléon grâce à l'irrigation anatomique du segment iléo-



Fig. 52. — Tuberculose expérimentale du chien. Localisation des lésions dans la sous-muqueuse et la musculeuse avec intégrité de l'épithélium. (Pièce personnelle.)

cæcal. Cette expérience prouve que, à côté de la tuberculose intestinale d'origine canaliculaire, il peut exister une *tuberculose d'origine vasculaire* qui réalise au moins à ses débuts un type anatomique spécial et sous-muqueux.

6° LE CANCER DU COLON (**247 et P. D. 5e série**).

Le cancer du côlon, aussi bien que le cancer de l'estomac, peut revêtir la forme plastique. Cette forme plastique semble se localiser plus électivement dans la région sigmoïdienne. J'ai observé un cas de cancer du côlon auquel j'ai donné le nom de *linite plastique* du côlon. Son histoire est assez banale, mais il est vraiment très intéressant par sa consistance, son étendue, sa propagation, son envahissement sous-péritonéal et la forme de ses éléments cellulaires. Il existe dans ces cas, une lymphangite si marquée qu'elle réalise entre les anses du côlon pelvien une véritable rétrocolite calleuse. La marche de ces cancers est souvent rapide et l'évolution accélérée, en raison de leur consistance; ils bloquent le bassin, provoquent un clapotage précoce et une obstruction rapide. Les hémorragies y sont plus abondantes, mais la fièvre y est plus rare que dans les autres variétés de néoplasmes

En dehors de la douleur provoquée par les phénomènes mécaniques, il existe dans

les cancers des côlons des douleurs névralgiques paroxystiques, dont l'origine m'a paru

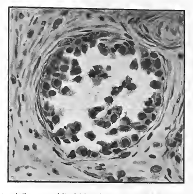


Fig. 53. — Un lymphatique sous-péritonéal bourré de cellules cancéreuses dans un cas de linite plastique du côlon avec rétrocolite calleuse.

être dans la propagation du néoplasme aux nerfs de la paroi intestinale et du tissu sous-péritonéal Je les ai étudiées aux *entéronévrites*.

7° DYSENTERIE BACILLAIRE (254).

La guerre nous a permis d'étudier à la fois la dysenterie amibienne et la dysenterie bacillaire. Ces deux variétés d'affections ne se localisent pas avec la même fréquence au rectum; néanmoins on peut souvent constater dans la dysenterie bacillaire des lésions rectales persistantes qui marquent avec précision l'évolution du processus intestinal. Ces lésions sont de 4 types principaux : rectite *catarrhale* avec sa muqueuse rouge vineux; rectite *folliculaire* avec son apparence mamelonnée et ses érosions minuscules; rectite *ulcéreuse* avec ses larges ulcérations à bords décollés et éversés; rectite *nécrotique* avec son aspect géographique et son exsudat diphtéroïde. Pour reconnaître l'origine de ces lésions, souvent une biopsie est nécessaire, qui montrera des polynucléaires abondants et de beaucoup plus rares éosinophiles que dans la dysenterie amibienne. Très fréquemment aussi, les éléments cellulaires de la muqueuse contiennent des mitoses tout à fait caractéristiques.

8° LES SPOLIATIONS INTESTINALES DES DYSENTÉRIQUES (**257**).

Il est curieux de voir quelle intensité peut revêtir dans certains cas la spoliation organique dans la dysenterie. Tout d'abord des anémies, dépassant deux millions de globules rouges, ensuite des diminutions de l'albumine du sérum qui, malgré l'assèchement du sujet, ne dépasse pas 50 grammes pour 1000; l'abaissement du taux minéral du milieu sanguin au-dessous de 8 et même de 7 grammes de matières minérales et de 60 centigrammes de phosphore au lieu de 1 g. 50. Le taux du chlorure de sodium baisse à peine de quelques centigrammes.

Hypoglobulie, hypoalbuminose et déminéralisation sont le trépied de l'*anémie des dysentériques*. On en doit déduire la nécessité d'une thérapeutique générale particulière.

9° LES DÉFAILLANCES CARDIAQUES DES DYSENTÉRIQUES.

On constate dans la dysenterie trois symptômes circulatoires : hypotension, tachycardie et œdème qui sont assez fréquemment associés. Le mécanisme de ces trois symptômes est discutable. Certes, la capsule surrénale est souvent touchée mais, à côté du déficit capsulaire, il faut tenir compte aussi des modifications du muscle cardiaque. Cliniquement la dilatation du cœur peut être perceptible dans la dysenterie. Elle est parfois très évidente à l'écran. Enfin j'ai pu examiner dans une autopsie le muscle cardiaque d'un dysentérique et y constater une *myocardite* caractérisée : réduction et multiplication des noyaux; diminution de la striation transversale état granuleux périnucléaire; état translucide de certains éléments et leucocytose inter et intra-fasciculaire. Je suis convaincu que ces lésions sont rares mais il suffit de les avoir constatées dans un cas pour y trouver l explication des défaillances observées.

10° LES RÉPERCUSSIONS A DISTANCE DES AFFECTIONS INTESTINALES (**172**).

Ces répercussions sont nombreuses. elles portent sur le rythme à propos duquel j'ai déjà étudié la *bradycardie*; sur la *déminéralisation* dont j'ai montré l'importance au chapitre de la décalcification et à propos des dysenteries. Elles portent aussi sur deux symptômes que j'ai étudiés spécialement et dont la pathogénie est quelquefois assez délicate. L'un est l'angine de poitrine et l'autre l'anémie de certains entéritiques.

11° ANGINE DE POITRINE ET ENTÉRO-COLITE (**P. D. 1re série**).

Dans un certain nombre de recherches que j'ai faites avec M. Esmonet en 1910, j'ai publié plusieurs observations de pseudo-angine de poitrine ou d'états angineux dans

l'entéro-colite. Le diagnostic n'en est pas toujours aisé en raison de la participation possible, chez certains sujets, du syndrome entéro-colite à l'hypertension artérielle et à l'artérite abdominale. Cet accident semble ressortir à quatre processus particuliers. D'une part le réflexe qui peut intervenir ici comme dans toutes les réactions à distance des troubles intestinaux ; d'autre part la distension de l'angle gauche du côlon et le refoulement du cœur; encore cette hypertension pulmonaire, et cette distension cardiaque qu'avait admises M. Potain ; enfin le spasme du cœur et surtout le spasme des coronaires dont malheureusement la preuve anatomique ne peut être donnée et qui reste seulement du domaine des hypothèses vraisemblables.

L'hypertension n'intervient pas dans ces manifestations parce que la tension artérielle chez les entéro-colitiques est en général notablement abaissée.

12° L'ANÉMIE PAR HÉMOLYSE DES ENTÉRITIQUES (162).

Je parle ici non point des entérites classées mais bien des entérites les plus banales qui peuvent, chez l'adulte comme chez l'enfant, dans des cas aigus comme dans des cas

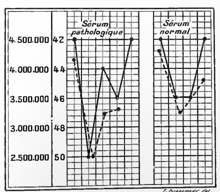


Fig. 31. — Action sur les hématies et sur la résistance globulaire du lapin d'un sérum normal et d'un sérum d'anémie intestinale. Les variations sont infiniment plus considérables chez l'hémolytique que chez le sujet sain.

chroniques, s'accompagner d'une anémie marquée dont le syndrome est le suivant : *hypoglobulie*, augmentation du pouvoir *hémolytique* du sérum sanguin, diminution de la *résistance globulaire*. Le teint est légèrement cholémique mais il n'existe pas de

pigment dans les urines; la rate est appréciable; le foie variable. A l'origine de tout cela des troubles intestinaux le plus souvent diarrhéiques avec clapotage permanent du cæcum. Expérimentalement, le sérum de ces malades se montre pour les globules rouges du lapin plus hémolytique qu'un sérum normal. Quant à la cause même elle semble pouvoir être triple : d'une part des substances d'origine microbienne d'ailleurs indéterminées; d'autre part des ferments comme le ferment pancréatique, enfin des produits cellulaires venus de la muqueuse elle-même. J'ai pu voir avec MM. Paraf et Esmonet que l'injection à l'animal d'extrait de muqueuse intestinale, grêle ou gros intestin avait une action hémolytique de 700.000 globules environ et que cette action hémolytique était renforcée par l'addition d'extraits pancréatiques.

15° APPENDICITE ET PÉRITONITE TUBERCULEUSE (P. D. 1re série).

Les erreurs de diagnostic de la péritonite avec l'appendicite sont fréquentes. Il est tout d'abord des formes aiguës et suraiguës qui en imposent pour des appendicites graves. Il est des formes torpides ou chroniques qui en imposent pour des appendicites à marche lente. L'ascite est loin d'être constante et l'épiploon adhérent, sclérosé, contient des nodules tuberculeux. Il est même des cas de péritonites localisées consécutives à une fissure intestinale qui en imposent pour des abcès localisés d'origine appendiculaire. Beaucoup de ces formes sont chirurgicales et ont été en effet guéries par la chirurgie. L'ouverture du ventre provoque parfois une fièvre de résorption plus marquée. L'intérêt de ces formes est qu'elles se localisent parfois avec élection dans le côté droit. Les granulations ou adhérences occupent la région endo ou paracæcale. L'examen de l'appendice révèle souvent des lésions accentuées, tout au moins la prédominance du processus à son pourtour. On est en droit de se demander si la *porte d'entrée* de certaines péritonites tuberculeuses ne se fait pas précisément par la *paroi* de l'*appendice*.

D. — LE FOIE

1° LE FOIE TORPIDE (P. D. 1re série)

Il s'agit d'une insuffisance hépatique discrète comme celle que l'on rencontre chez certains entéritiques, dyspeptiques, constipés ou nerveux. Il ne semble pas que le foie subisse des modifications constantes de volume ; le teint de ces malades est fréquemment gris terreux, cholémique. On constate de la diarrhée prandiale, un peu d'amaigrissement, une asthénie assez marquée et de fréquentes migraines. L'examen des selles montre des périodes d'acholie presque complètes; l'examen des urines fait voir des variations du soufre oxydé et du rapport azoturique qui peut s'abaisser au-dessous de 0,75. Le traitement consiste dans l'association du fer aux médications alcalines et opothérapiques.

2° L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE (267-400).

Je suis revenu à plusieurs reprises sur ces manifestations d'insuffisance hépatique discrète et ai étudié dans deux articles d'ensemble, seul ou avec M. Marchal, les moyens d'exploration de la fonction hépatique chez l'homme. Je ne reviendrai pas sur les résultats donnés par les différentes méthodes préconisées par les auteurs; je rappellerai simplement l'intérêt de la glycosurie adrénalinique dans l'exploration de la fonction glycogénique.

3° LES HÉMATOMES DES GRANDS DROITS DANS L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE (382).

Parmi les manifestations de l'insuffisance hépatique existent des troubles de la crase sanguine. C'est probablement à ces troubles de coagulation que l'on doit la production d'hémorragies non seulement sous-cutanées mais musculaires dont certaines se localisent, ainsi que nous l'avons montré avec M. Turpin, dans les muscles grands droits de l'abdomen. Ces hématomes d'apparition assez rapide, peu douloureuse, s'accompagnent d'autres manifestations hémorragiques des tissus; ils sont en général d'un mauvais pronostic. A côté des hématomes d'origine dyscrasique, il existe des hématomes par rupture des veines de la paroi abdominale. Ces veines sont, ainsi que l'a montré M. Dévé, distendues dans les cirrhoses. La rupture est alors le résultat de l'hypertension portale; l'apparition dans ce cas est brutale et la douleur souvent extrêmement vive.

4° LA DIARRHÉE PRÉMONITOIRE DE L'ACCÈS PALUSTRE (259).

La diarrhée est dans un grand nombre d'affections microbiennes la conséquence d'un véritable processus de défense de la glande hépatique. Cette diarrhée m'a paru assez fréquente dans l'accès palustre; elle est habituellement passagère et fugace. Dans 9 pour 100 des cas, elle est précoce et précède les autres phénomènes de l'accès; elle traduit une excitation de la glande hépatique que d'autres symptômes viennent encore démontrer, tels que l'augmentation possible du coefficient azoturique et de la glycémie adrénalinique. Elle est due à l'action immédiate, brusque et initiale du parasite sur le foie. Elle est suivie, en général, d'un épuisement rapide de l'organe qu'attestent des réactions inverses. La diarrhée est, dans l'accès palustre, le résultat d'une excitation fonctionnelle qui, par sa persistance au cours du paludisme, peut entraîner des diarrhées durables d'origine hépatique.

5° LA TENSION VÉSICULAIRE DOULOUREUSE (319).

Les douleurs vésiculaires sont parfois dues à une distension brutale et considérable de la vésicule biliaire. L'origine de la distension n'est pas toujours dans l'existence d'un

calcul ou d'une infection vésiculaire. Elle est parfois dans une sténose cicatricielle du cholédoque ou dans une coudure des voies d'élimination biliaire. Cette coudure peut être elle-même due à une adhérence péricystique ou à la ptose de la vésicule. On comprend que ces crises douloureuses souvent rythmées par les repas puissent en imposer pour des crises calculeuses. On comprend également, étant donné l'absence de réactions biliaires marquées, qu'elles puissent se confondre avec des phénomènes pyloriques. La ptose abdominale constatée chez un malade peut mettre sur la voie du diagnostic. L'augmentation de la cholestérine dans le milieu sanguin aidera à fixer son origine. Le traitement médical doit viser à l'évacuation de la bile, sans exciter sa sécrétion et la chirurgie peut être appelée à intervenir par le drainage de la vésicule ou par sa résection.

6° L'ESTOMAC DES BILIAIRES (**278**).

Dans un certain nombre de travaux successifs, j'ai étudié particulièrement, avec M. Forestier, les manifestations de la lithiase. J'ai décrit les petits signes prémonitoires de cette lithiase et montré la fréquence des douleurs précoces qui est presque aussi considérable que celles des douleurs tardives. J'ai fait voir combien variable était le chimisme de l'estomac dans la lithiase biliaire; plus souvent cependant hyperchlorhydrique qu'hypochlorhydrique, sauf au moment des crises. J'ai donné enfin de nombreux résultats radiologiques qui mettent en évidence les quelques points suivants : la forme de l'estomac est variable, petit, spasmodique, hypermoteur, quelquefois atonique. On voit souvent des déformations du bord supérieur du pylore, une sorte d'empennage puéri-duodénal et même une sténose médiogastrique; on voit enfin l'attraction que j'ai signalée avec Aubourg de toute la *petite courbure* vers le foie. A ces déformations se joignent des *lésions névritiques* que j'ai étudiées dans le petit épiploon et dans les nerfs même de la vésicule.

7° LA MORT RAPIDE DANS LE CANCER DU FOIE (**158**).

Il est un fait curieux et impressionnant de l'histoire des cancers du foie, c'est la rapidité avec laquelle parfois se produit la terminaison fatale. J'ai étudié cinq modalités différentes: mort par hémorragie digestive; mort par hémorragie intra-hépatique et péritonéale avec décollement capsulaire, ainsi que j'en ai observé récemment un nouveau cas avec M. Olivier; mort par poussée microbienne discrète ou par administration d'un médicament comme la morphine qui supprime les derniers vestiges du foie; mort par cancérisation galopante secondaire qui se traduit par l'apparition de douleurs violentes et l'augmentation considérable du volume de l'organe; enfin mort par acidose analogue à celle que M. Marcel Labbé a signalée dans certains abcès du foie.

E. — PANCRÉAS

1° La pancréatite diabétigène douloureuse (P. D. 2e série).

Cette forme de pancréatite douloureuse avec glycosurie est évidemment un peu artificielle, car elle comprend des cas de pancréatites assez différents; d'une part des lithiases pancréatiques dans lesquelles les douleurs sont souvent le fait autant de la mobilisation des calculs phosphatiques que des lésions scléreuses et des infections qui

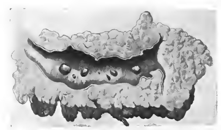


Fig. 55. — Lithiase pancréatique avec dilatation du canal et sclérose de l'organe. Diabète et douleurs.

peuvent l'accompagner. Les cas de lithiase pancréatique sont bien connus; j'en ai observé avec M. Achard un très beau cas qui fut considéré pendant longtemps comme un ulcère du duodénum, et décéda dans le coma. Le pancréas était distendu, le canal pancréatique rempli d'un liquide trouble et de calculs assez volumineux et le tissu pancréatique nettement scléreux.

A côté de cette lithiase pancréatique, il y a ce qu'on pourrait appeler la *pancréatite scléreuse simple diabétigène douloureuse*. Quelle qu'en soit la cause, infection ou intoxication, la lésion reste toujours la même, plus ou moins profonde, plus ou moins étendue. On ne peut affirmer que l'importance de l'altération des îlots de Langerhans est proportionnelle à la glycosurie, mais on peut dire que la participation des filets nerveux au processus fibreux, l'emprisonnement des nerfs dans la sclérose et leur pénétration par les éléments inflammatoires, la névrite en un mot, propagée au plexus solaire expliquent suffisamment les accidents douloureux.

Ces accidents douloureux sont assez rares pour mériter qu'on les signale.

2° LES DEUX SYNDROMES PANCRÉATIQUES CHEZ LES TUBERCULEUX (159).

La plupart des tuberculeux présentent des signes d'insuffisance pancréatique; diarrhée, abondance des résidus graisseux, diminution notable de l'amylase sanguine et souvent aussi de l'amylase urinaire. Quelques-uns seulement présentent une véritable hyperpancréatite caractérisée par la boulimie qui contraste avec l'amaigrissement, l'augmentation de l'amylase sanguine et urinaire, la glycosurie alimentaire, l'augmentation des sulfo-conjugués, l'abondance de l'amylase dans les selles. Quand on peut étudier chez les malades le pancréas, on le trouve souvent scléreux. Il est très

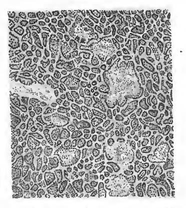


Fig. 36. — Pancréas de tuberculeux. Hypertrophie lobulaire sans sclérose. Diminution des espaces interlobulaires et intracineux. Evolution langerhansienne très apparente, 6 îlots de Langerhans dont l'un très volumineux, à la périphérie duquel on voit une assise de cellules acineuses en transformation. En 2 ou 3 autres points transformation des acini en petits îlots de Langerhans. Pas de sclérose ni d'infiltration leucocytaire.

remarquable de voir, et j'en ai fourni des figures, avec quelle fréquence les îlots de Langerhans se multiplient. Il y a dans le pancréas tuberculeux une véritable *évolution langerhansienne*.

Ces faits anatomiques rapprochés des faits cliniques tendent à faire croire à l'importance du pancréas dans la défense de l'organisme tuberculeux; défense digestive par la transformation des matériaux alimentaires; défense organique par l'augmentation de la sécrétion des îlots. J'ai pensé qu'il y avait intérêt à traiter les tuberculeux par l'extrait pancréatique. Avec M. Esmonet, j'ai soumis un grand nombre de rats à la

tuberculisation par voie sous-cutanée ou musculaire et à la *pancréatinisation intensive* préalable ou concomitante. Les résultats m'ont paru intéressants puisque l'amaigrissement des rats non pancréatinisés fut moindre que celui des témoins et que, après trois mois, 4 pancréatinisés seulement étaient décédés contre 10 témoins.

Le pancréas des tuberculeux agit sans doute de deux façons différentes : d'une part, en augmentant la digestion des produits gras et farineux et, d'autre part, en augmentant dans l'organisme les défenses contre les bacilles de Koch. Ce dernier point est sans doute une hypothèse et les différentes recherches faites sur l'action de l'extrait pancréatique sur le bacille de Koch, en collaboration avec M. Gaillard, ne nous ont pas permis de conclusions précises.

5° LA RÉTENTION PANCRÉATIQUE DANS LE CANCER DU PANCRÉAS (**123**).

Les cancers pancréatiques qui occupent une grosse étendue de la glande ne rentrent évidemment pas dans la catégorie que je vais décrire. Pour que le syndrome de rétention pancréatique se réalise, il faut une tumeur limitée de la tête du pancréas avec dilatation secondaire du canal pancréatique. Alors on constate l'augmentation de l'amylase sanguine et urinaire. Cet accroissement peut exister avec une tumeur de l'ampoule de Vater. Il semble dépendre d'une rétention véritable de suc pancréatique dans une période initiale où le cancer n'a pas encore amené l'altération organique profonde qui doit tarir ultérieurement la sécrétion.

L'*augmentation de l'amylase sanguine opposée à la diminution de l'amylase fécale* a autant de valeur pour le diagnostic d'un *cancer du pancréas ou de l'ampoule* qu'en a pour le diagnostic d'oblitération biliaire la cholémie opposée à la décoloration complète des matières fécales.

F. — LES TROUBLES DIGESTIFS D'ORIGINE HUMORALE

Si les affections de l'appareil digestif retentissent sur les humeurs, les troubles des humeurs, les maladies diathésiques et organiques retentissent sur le fonctionnement digestif. L'appareil digestif participe à toutes les réactions pathologiques de l'organisme, infectieuses, circulatoires ou toxiques; il est une voie d'élimination habituelle ou supplémentaire de substances irritantes ou de déchets.

Certaines de ces manifestations sont gastriques, d'autres intestinales, d'autres hépatopancréatiques; beaucoup sont à la fois les unes et les autres et réalisent des types auxquels j'ai donné le nom de *dyspepsie complexe*.

Je diviserai cette étude en cinq parties :

Les réactions digestives de la tuberculose.

Les réactions digestives des goutteux et oxalémiques.

Les réactions digestives de la lithiase rénale.

Les dyspepsies complexes d'origine sanguine.

Les dyspepsies complexes d'origine endocrinienne et spécialement surrénale.

1° LES DIARRHÉES NON TUBERCULEUSES DES TUBERCULEUX (P. D. 1re série).

Ces diarrhées sont d'origine complexe, car elles dépendent d'une insuffisance sécrétoire tantôt de l'estomac, tantôt du foie, tantôt du pancréas, tantôt d'une réaction du système nerveux abdominal. Bien que fonctionnelles elles-mêmes, elles peuvent dépendre d'une lésion véritable et profonde des organes annexes de la digestion.

Pour reconnaître leur origine il faut étudier la sécrétion gastrique, l'amylase fécale, les rapports azoturiques. Mais pour apprécier l'importance de la lésion causale, nous sommes à peu près sans ressources. Le traitement est surtout opothérapique.

2° LES RÉACTIONS DIGESTIVES DES GOUTTEUX ET DES OXALÉMIQUES (134-163-156).

Peut-être ces réactions existent elles dans la goutte. Je les ai seulement étudiées dans l'oxalémie. J'ai pu décrire des gastrites ulcéreuses hémorragiques d'origine oxalique et attribuer à certaines ulcérations, avec quelque vraisemblance, aussi bien qu'aux hématuries rénales une origine oxalique.

J'ai aussi décrit une *lithiase oxalique* de l'intestin dont la composition est faite d'une proportion élevée jusqu'à 20 et 25 0/0 d'acide oxalique. Une de ces lithiases s'est terminée par un ulcère duodénal avec hémorragie mortelle.

3° LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES DE LA LITHIASE RÉNALE (175).

Les affections d'un rein peuvent être d'origine colique. Les manifestations coliques peuvent être d'origine rénale. On voit des troubles intestinaux dans les pyélites calculeuses; on les voit aussi dans la lithiase non infectée. Qu'il s'agisse d'un phénomène réflexe ou de tout autre processus, ces manifestations sont : d'une part le spasme pylorique, d'autre part les crises de spasme intestinal. Le premier peut provoquer des douleurs tardives et des vomissements, le second de l'obstruction intestinale durable, de la pneumatose, du ténesme rectal et de la mucorrhée.

La fréquence de ces divers symptômes varie avec la localisation au rein droit ou au rein gauche : le ténesme est plus fréquent dans les lésions gauches ; les troubles gastriques et la coprostase dans les lésions droites. Ils varient aussi avec le siège du calcul : nettement coliques quand il est dans le rein ou le bassinet, ils deviennent sigmoïdiens ou rectaux quand ce calcul est urétéral.

Ces manifestations, quand elles compliquent un calcul reconnu, sont de diagnostic aisé. Elles sont de diagnostic moins aisé quand elles apparaissent brusquement et dominent la symptomatologie. La radiographie, dont j'ai montré plusieurs clichés, et la recherche de l'hématurie occulte, qui est constante, lèveront les doutes.

4° LES DYSPEPSIES D'ORIGINE CIRCULATOIRE.

J'en ai étudié deux. La *dyspepsie des mitraux* et la *dyspepsie des érythrémiques*.

a) DYSPEPSIE DES MITRAUX (**181**). — On y constate la gêne, le gonflement, la constipation, le météorisme. La cause en est dans un trouble à la fois des fonctions gastriques, hépatiques et pancréatiques. Le substratum anatomique réside dans la stase viscérale et dans les lésions organiques qui en résultent.

Le traitement symptomatique est donc complexe et le traitement spécifique est avant tout circulatoire.

On m'a objecté que cette dyspepsie n'était pas l'apanage des lésions mitrales. C'est bien mon avis : elle est d'origine asystolique, mais plus fréquente chez les mitraux. Elle dépend d'une asystolie souvent partielle, pancréatique, hépatique ou gastro-intestinale.

b) LA DYSPEPSIE DES ÉRYTHRÉMIQUES (**344**) est également complexe ; elle est intéressante parce qu'elle se présente parfois chez de petits érythrémiques qui n'ont pas tous les grands signes cliniques de la maladie de Vaquez et qui apparaissent de simples dyspeptiques congestifs. J'ai déjà fait plus haut allusion à la symptomatologie qu'elle affecte et donné à la fois les moyens de diagnostic : recherche de la viscosité, de la polyglobulie, et les moyens de traitement : les émissions sanguines, le lavage du sang et les fortes doses de citrate de soude.

5° LES DYSPEPSIES D'ORIGINE ENDOCRINIENNE.

Elles aussi sont complexes. On les connaît bien dans les affections ovariennes ou les troubles de la fonction ovarienne. Je les ai étudiées avec MM. Wagner et Beuzart dans les lésions et insuffisances surrénales sous le nom de dyspepsie surrénale.

a) LA DYSPEPSIE SURRÉNALE (**217**). — Les troubles gastro-intestinaux occupent une place importante dans la maladie d'Addison. A un degré moindre ils s'observent également dans les états surrénaux frustes que présentent souvent les fatigués et les surmenés. J'ai observé pendant la guerre un certain nombre de soldats atteints de cet état dyspeptique et ai cru pouvoir en définir les caractères : gêne digestive assez précoce, inappétence et constipation, atonie gastrique et ralentissement de l'évacuation et hypochlorhydrie ; hypotension artérielle très accentuée. Ces malades qui ne s'améliorent pas par les médicaments digestifs habituels guérissent rapidement par l'adrénaline.

L'action de l'adrénaline se traduit par un accroissement, qui est très spécial à ces sujets, des contractions gastriques, par une accélération du péristaltisme intestinal et souvent par une élévation du taux de l'acide chlorhydrique.

Tout cela a été prouvé expérimentalement.

b) Dyspepsie flatulente des goitreux (**234**). — Je n'ai pas voulu dans ce travail étudier les dyspepsies ou les diarrhées de la maladie de Basedow. J'ai voulu au contraire séparer cette dyspepsie flatulente dont l'origine est purement *mécanique* de la dyspepsie toxique.

Le corps thyroïde, Basedow ou non, comprime l'œsophage, provoque une sensation de gêne à laquelle s'associe même un spasme de l'œsophage. La répétition des actes de déglutition engendre l'aérophagie et les divers éléments du type clinique que j'ai décrit.

Ce type flatulent existe dans la maladie de Basedow comme dans le goitre banal.

G — LES CŒLIALGIES (304).

J'ai donné aux réactions nerveuses, organiques ou fonctionnelles de l'abdomen le nom de cœlialgies. C'est, je crois, un chapitre assez important de pathologie.

Les cœlialgies se caractérisent cliniquement par deux ordres de symptômes : les signes douloureux et les signes fonctionnels.

Les premiers sont tout d'abord :

La douleur spontanée et les crises douloureuses qui sont gastriques ou intestinales.

La douleur provoquée qui siège en des points précis que nous avons appelés, avec M. Esmonet et Mlle Weil, les points et les zones douloureux de l'abdomen, et localisés à la région épigastrique, para-ombilicale droite et gauche, iliaque bilatérale ; zones para-aortique et cœliaque.

La contraction des grands droits apparaît en même temps et plus rarement, toujours secondairement, le météorisme.

Les signes fonctionnels sont les vomissements, la constipation, qui est habituelle, aussi la diarrhée ou plutôt la mucorrhée.

Le diagnostic des cœlialgies est difficile et ne doit être posé qu'après élimination par tous les procédés classiques des ulcérations ou des lésions du tractus gastro-intestinal.

L'origine de la cœlialgie est dans le plexus solaire. Elle peut dépendre d'une simple imprégnation toxique, d'une irritation de voisinage, d'une névralgie, d'une névrite.

La colique de plomb est le type de la première variété ; les crises du tabes sont le type de la dernière. Il y a aussi des manifestations cœliaques émotives, purement nerveuses, si l'on peut dire ; il en est de traumatiques. Ce sont des cœlialgies *primitives*.

La fréquence des résorptions gastro-intestinales, toxiques, infectieuses, microbiennes ou alimentaires, la fréquence aussi des maladies de l'appareil digestif et de ses annexes explique la production des *cœlialgies secondaires d'origine digestive*. Le système nerveux abdominal s'imprègne, s'irrite ou s'altère comme les nerfs de la face au contact d'une dent cariée.

J'ai suffisamment indiqué ce mécanisme plus haut pour n'y point revenir longuement.

Il existe donc : 1° des cœlialgies non digestives : nerveuses, névritiques ou humorales et toxiques, et 2° des cœlialgies d'origine digestive consécutives à des résorptions ou des lésions du tractus.

En voici quelques-unes que j'ai décrites :

a) Cœlialgies-névrites.

1° Dyspepsie tabétique (180). — Elle est de type précoce ou tardif. Chimiquement elle est hyper ou hypochlorhydrique. Radiologiquement elle est le plus souvent hyperkinétique et aérophagique. Elle peut alterner avec les crises gastriques ou les prolonger. Il est difficile, en l'absence d'autopsie, de dire à quelle partie du système nerveux il faut l'attribuer ; c'est une *arythmie*, une ataxie *gastrique*.

2° Crise entéralgique du tabes (124). — J'ai isolé de la crise abdominale et séparé de la crise gastrique la crise entéralgique, tantôt cholérique, tantôt muco-membraneuse, tantôt simplement douloureuse et coprostatique.

Les vomissements n'y sont qu'un accident.

On y signale l'hémorragie de l'intestin. On y voit surtout l'hypertension.

Avant mon mémoire on y avait peu insisté. Les observations en sont certainement moins rares qu'on ne croit.

3° Troubles digestifs et névralgies intercostales (131). — Les névralgies intercostales peuvent engendrer des troubles digestifs.

Ces manifestations abdominales, gastriques ou intestinales, discrètes ou paroxystiques, témoignent d'un processus radiculaire. La lymphocytose rachidienne y existe parfois. On les voit dans le zona où elles se présentent comme l'équivalent viscéral de la douleur superficielle.

4° Cœlialgies des aortiques (138). — Elles peuvent avoir, elles aussi, un caractère paroxystique Elles sont parfois caractérisées par une diarrhée séreuse abondante. L'hypertension les accompagne le plus souvent et les battements de la splénique y sont perceptibles. Elles sont de trois ordres : elles peuvent être dues à des compressions par une aorte dilatée, à un processus de névrite propagé de l'aorte malade, ou à la réaction nerveuse de l'hypertension. Elles se distinguent malaisément des crises par oblitération vasculaire.

Mon élève, le Dr Lagane, a fait sa thèse sur ce sujet.

b) CŒLIALGIES D'ORIGINE HUMORALE.

J'ai insisté sur les cœlialgies des oxalémiques et des tuberculeux :

1° *Cœlialgies des oxalémiques* (**134**). — Les cœlialgies des goutteux et des oxalémiques dont la symptomatologie est parfois assez bruyante pour en imposer pour des lésions organiques. Elle ne se produit que chez les grands oxalémiques et est attribuable à l'affinité de l'acide oxalique pour le système nerveux.

2° *Cœlialgies des tuberculeux* (**167**). — La cœlialgie est une des réactions abdominales des tuberculeux. Elle se différencie assez malaisément, dans ses formes diarrhéiques ou coprostatiques, de la colite véritable ou de la sténose iléale. L'absence de toute réaction organique, le résultat négatif de toute exploration, recherche du sang aussi bien qu'étude de l'activité digestive, plaident en faveur de son origine nerveuse. Il est des cas d'ailleurs où la cœlialgie s'explique anatomiquement par des altérations spécifiques ou par des compressions ganglionnaires du plexus solaire.

c) CŒLIALGIES D'ORIGINE INTESTINALE (**242**).

Elles ont, ainsi que je l'ai dit plus haut, pour première étape, les gastro- et les

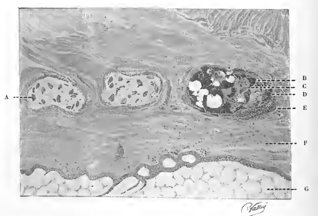


Fig. 37. — Infiltration cancéreuse des ganglions intrapariétaux du plexus d'Auerbach. A, ganglion normal ; B, ganglion cancérisé ; C, cellule nerveuse intacte ; D, boyaux épithéliaux, E, Inflammation périganglionnaire ; F, tissu musculaire ; G, tissu graisseux sous-péritonéal

entéronévrites ; pour deuxième étape la névrite du système solaire. On doit à M. Laignel-Lavastine d'avoir avec un soin remarquable étudié ces dernières.

Elles sont consécutives à des infections digestives, à des ulcérations et à des tumeurs. Elles sont banales ou néoplasiques.

On les voit dans la dysenterie où elles constituent ce que j'ai appelé les cœlialgies *durables des dysentériques* qui prolongent la maladie intestinale sous une forme douloureuse et parfois paroxystique, alors que le processus intestinal est à peu près terminé.

On les voit dans les *cancers du côlon* où elles servent de substratum à ces crises douloureuses qu'aucun obstacle intestinal n'explique.

Je suis bref à dessein sur ces diverses modalités de la cœlialgie qui ont été envisagées au point de vue anatomique et pathogénique dans les premières pages de cet exposé.

II. — MALADIES DIVERSES

A. — *Maladies du cœur et des vaisseaux.*

1° LES ANISOSPHYGMIES.

J'ai décrit, sous ce nom, avec M. Mougeot, une variété d'arythmie concernant les inégalités d'amplitude du pouls avec conservation de sa régularité. Un tel phénomène déjà perceptible à la main s'inscrit avec précision sur le tracé sphygmographique; il existe une anisosphygmie physiologique qui apparaît chez certains sujets au moment de l'inspiration, et qui s'exagère chez les névropathes et tous les sujets atteints d'arythmie respiratoire.

Dans le trouble anisosphygmique pathologique, on peut classer déjà le pouls alternant, mais à côté de lui il existe des alternances moins marquées et irrégulières. Il est difficile de dire quelle est exactement l'origine de ces troubles du rythme, et il y a lieu d'étudier la valeur pronostique de l'anisosphygmie. Au point de vue sémiologique, elle mérite d'être séparée des autres troubles du fonctionnement cardiaque.

2° LES VARIATIONS DU DOUBLE SOUFFLE CRURAL DANS L'INSUFFISANCE AORTIQUE (396).

J'ai étudié avec M. Mougeot un grand nombre de malades atteints d'insuffisance aortique. Il m'a semblé tout d'abord qu'à part de très rares exceptions et qui correspondent peut-être à des insuffisances non perçues à l'oreille, le double souffle crural décrit par Durozier était l'apanage des insuffisances aortiques. J'ai cherché à me rendre compte de la fréquence de ce double souffle crural par rapport à la nature même de la lésion aortique. Sur 9 cas d'insuffisance du type artériel par syphilis ou athérome, j'ai trouvé sept fois le double souffle crural. Sur 8 cas d'endocardite aortique dont 7 par rhumatisme et un par pneumonie, je ne l'ai rencontré que quatre fois. D'autres recherches que j'ai faites depuis m'amènent à cette conclusion que le double souffle crural est nettement plus fréquent dans les insuffisances du type Hodgson que dans les insuffisances du type Corrigan. Il semble donc que l'on puisse expliquer ce phénomène par l'altération de l'aorte abdominale qui transmet sans l'amortir la pulsation artérielle jusqu'à la fémorale.

3° POULS DES SAPHÈNES DANS L'INSUFFISANCE TRICUSPIDIENNE (16).

J'ai pu recueillir avec M. Launois, en 1900, une observation de pouls veineux des saphènes au cours de l'insuffisance tricuspidienne. On nous avait objecté la rareté du phénomène que seule mentionnait une observation de François Franck. Dans ces dernières années, j'ai pu, seul ou avec M. Mougeot, observer encore 4 malades atteints d'insuffisance tricuspidienne et porteurs de veines variqueuses et de pouls veineux périphérique. Le phénomène n'est donc pas aussi rare qu'on le suppose. On distinguera ce pouls veineux à ce qu'il est nettement systolique. Il ne se produit que dans les veines variqueuses dont les valvules sont insuffisantes. On peut l'enregistrer, mais il est vrai avec quelque difficulté, sur un tambour de Marey. Il est assez remarquable de voir que la gravité de l'insuffisance tricuspidienne est souvent moins considérable chez ces malades atteints de dilatation variqueuse des membres inférieurs que chez les autres. Il semble que cette large dérivation à la stagnation sanguine puisse épargner pour un temps les viscères abdominaux.

4° MALFORMATION DE L'AORTE (345).

Les malformations de l'aorte ont été bien étudiées par MM. Laubry et Pezzi. Nous

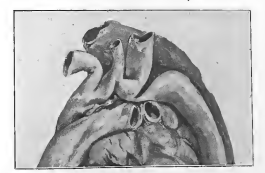


Fig. 38. — Oblitération complète de la crosse de l'aorte en aval de l'émergence du tronc brachio-céphalique. On voit entre la carotide droite et le tronc brachio-céphalique le canal artériel. Les mammaires étaient extrêmement développées.

avons eu, avec M. Marchal, l'occasion d'en examiner un cas assez rare. Le sujet qui

en était porteur mourut d'endocardite subaiguë. A l'autopsie nous avons constaté l'imperméabilité complète de la crosse de l'aorte à sa partie moyenne. En amont de ce retrécissement infranchissable naissaient les artères du cou. Entre le tronc brachio-céphalique et la carotide droite se voit le canal artériel oblitéré. En aval, la crosse se continue et donne naissance à de volumineuses intercostales. Les deux artères mammaires internes étaient du calibre d'un crayon et assuraient la circulation sanguine.

5° PHLÉBITE SYPHILITIQUE SECONDAIRE (1).

Avec M. le professeur Fournier j'ai repris l'étude de la phlébite syphilitique secondaire à propos de deux observations nouvelles et montré le caractère torpide, la localisation superficielle, l'atteinte fréquente des saphènes, l'induration peu inflammatoire et l'œdème minime qui caractérisent ces réactions veineuses.

B. — *Maladies du poumon.*

1° ASTHME TRAUMATIQUE (222).

J'ai déjà dit dans un autre chapitre de cet exposé l'importance que présentait le réflexe oculo-cardiaque dans l'étude pathogénique de l'asthme, où sa présence témoigne d'une excitation du pneumo-gastrique. Cette *excitation du pneumo-gastrique* caractérise précisément l'asthme traumatique que j'ai étudié avec M. Codet. L'asthme traumatique est rare, je ne l'ai guère constaté que cinq fois sur plus de deux cents observations de traumatisme du thorax. Ses caractères sont ceux de l'asthme vrai; l'abaissement du pouls par la compression oculaire est parfois de 30. Il succède souvent à des blessures du médiastin et du hile.

Clinique et expérimentation s'accordent pour expliquer de même façon cette prédilection.

2° LA SCLÉROSE PULMONAIRE PAR YPÉRITE (244).

J'ai eu l'occasion d'observer en 1918 un très grand nombre d'intoxiqués par l'ypérite et pu constater chez eux la fréquence de la « phtisie des gazés », décrite d'ailleurs par d'autres auteurs. Cette phtisie tient souvent à la présence de foyers de broncho-pneumonie chronique avec sclérose progressive. La réaction scléreuse est remarquablement abondante et précoce; l'organisation active s'affirme par la multiplication des

cellules endothéliales, leur pénétration dans la fibrine alvéolaire, et par la formation de tourbillons conjonctifs qui oblitèrent complètement les alvéoles.

Cet état de phtisie spéciale s'accompagne, fait intéressant, comme la tuberculose

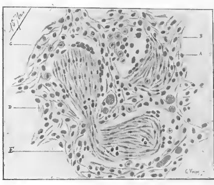


Fig 39. — Sclérose alvéolaire active dans un poumon d'ypérité.

elle-même, de déminéralisation et j'ai montré avec quelle intensité se déminéralisaient les ypérités (**245**).

3° LA RÉACTION MYOTONIQUE DU TRAPÈZE DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE (**218**).

J'ai étudié pendant la guerre avec M. Codet cette réaction dans les affections tuberculeuses les plus diverses. L'exploration du muscle trapèze se fait par percussion ou par pincement. Elle n'est pas différente du myxœdème classique; le seul point qui la caractérise c'est sa localisation au muscle trapèze. Dans les affections pulmonaires, cette réaction est souvent très différente du côté malade et du côté sain; elle est toujours exagérée dans les affections aiguës et paraît s'atténuer dans les affections scléreuses du poumon ou de la plèvre. En ce qui concerne la tuberculose, elle existe dans la plupart des poussées aiguës et paraît s'atténuer, au contraire, dans les vieilles lésions fibreuses pleuro-pulmonaires.

Ces constatations sont d'un certain intérêt diagnostic.

4° ÉRYTHROSE FACIALE PAROXYSTIQUE DANS UNE SCLÉROSE BRONCHO-MÉDIASTINE (**379**).

Les irritations du système médiastinal au cours des scléroses pulmonaires peuvent être d'origine mécanique ou d'origine inflammatoire, suivant qu'il existe une compres-

sion ganglionnaire, une réaction intense du tissu fibreux ou une infection médiastine à répétition. Parmi les manifestations auxquelles cette excitation peut donner naissance, nous avons isolé un *syndrome vaso-moteur* à type paroxystique. Le malade qui a fait l'objet de notre observation présentait à de certains moments une tuméfaction rouge vermillon de la face, des oreilles et d'une partie du cou, tuméfaction qui persistait deux à trois jours. Il ne s'agissait évidemment pas d'une polyglobulie à type paroxystique. Ce syndrome à première vue est, si l'on se rappelle surtout les résultats de la section du nerf de l'oreille du lapin, un syndrome manifestement sympathique. Il n'y avait pas de compression. L'auscultation du malade révélait de façon constante des lésions broncho-pulmonaires et, à chaque poussée paroxystique, une exagération des réactions pulmonaires d'une des bases. Il était donc bien vraisemblable que, au cours de poussées infectieuses bronchiques, le malade faisait des résorptions irritantes pour son système nerveux médiastinal et provocatrices des troubles faciaux observés. C'est la conclusion que nous avons adoptée.

5° LA PÉRIPHRÉNITE (**197**).

J'ai décrit sous le nom de périphrénite la localisation presque exclusive aux deux faces du diaphragme d'un processus inflammatoire de nature le plus souvent tuberculeuse. Pendant fort longtemps, la périphrénite ne s'accuse que par des signes douloureux sans caractère pathogénique, par une douleur que l'on prend pour une névralgie intercostale, tantôt par un peu de gêne respiratoire, tantôt même, dans ses formes digestives sur lesquelles j'ai insisté à nouveau récemment, par des réactions hépatique, rénale, gastrique ou intestinale qui sont d'un diagnostic difficile. Un jour vient où la périphrénite fait sa preuve sous forme de pleurite ou d'ascite, c'est-à-dire où le processus s'évade franchement vers la plèvre ou le péritoine. J'ai vérifié les données anatomiques de la périphrénite dans deux autopsies. Il m'a semblé que, parmi les malades qui sont soumis à nos examens et chez qui nous diagnostiquons une simple névralgie, une dyspepsie banale ou une entérite sans conséquence, certains présentaient de la périphrénite. La radiologie montre l'état festonné du diaphragme et l'opacité des sinus inférieurs, et quelquefois une certaine déformation de la partie gauche de l'estomac.

G — *Maladies infectieuses et bactériologie.*

1° SÉRO-RÉACTIONS.

Dans un cas de *fièvre typhoïde*, j'ai vu avec M. Launois une orchite aiguë. Le pus de cette orchite contenait le bacille d'Eberth à l'état de pureté ; le liquide de l'hydrocèle agglutinait avec énergie un bacille d'Eberth quelconque et à un taux plus considérable

les bacilles cultivés du testicule. La formule cytologique du pus semblait constituée par un nombre de mononucléaires plus considérable que le pus des suppurations banales (**5**).

C'est sur le *bacille pyocyanique* que le phénomène de l'agglutination des microbes a été vu pour la première fois par MM. Charrin et Roger. Expérimentalement, la séro-réaction a été de nouveau étudiée par Gorginsky, mais elle n'avait pas encore été signalée chez l'homme atteint d'affections pyocyaniques, lorsque j'ai publié nos recherches avec MM. Achard et Grenet. Le pouvoir agglutinant nous a paru varier de 1/100/0 à 1/400/0 suivant que l'on utilisait les bacilles pyocyaniques souches ou le bacille même du porteur. Nous avons fait remarquer que la séro-réaction faisait souvent défaut alors même que la plaie donne du pus bleu, parce que l'infection restait souvent limitée à sa surface sans pénétrer dans l'organisme (**53**).

2° MICROBIOLOGIE DU ZONA (**28-39**).

Tandis que MM. Sicard et Brissaud signalaient la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien dans le zona, nous étudiions, avec MM. Achard et Laubry, la microbiologie du liquide céphalo-rachidien des malades atteints de zona. Nous avont signalé dans de rares cas, il est vrai, deux types de microbes.

Les uns qui se rattachent au groupe de coli et les autres qui prennent l'aspect de certains *streptotryx*. A regarder ces observations aujourd'hui, il semble que quelques-unes soient suspectes de contamination accidentelle, mais deux au moins paraissent ne prêter à aucune critique. Alors même que l'on considérerait, comme on tend à le faire aujourd'hui, le zona comme une infection par virus filtrant encore inconnu, il n'est pas interdit de croire que certains zonas ou certaines éruptions zoniformes peuvent avoir pour origine une ganglio-radiculite, dont la cause est un autre microbe que le virus habituel.

Ce qui vient à l'appui de cette manière de voir, c'est la présence dans une observation de zona que j'ai recueillie autrefois, de bacille tuberculeux. Le malade, qui avait fait jadis une pleurésie, présentait un zona thoracique et le bacille tuberculeux fut retrouvé dans son liquide par centrifugation et inoculation au cobaye. J'ai publié ce cas sous le nom de *ganglio-radiculite tuberculeuse à forme zostérienne*, en même temps d'ailleurs que M. Barbier publiait un cas assez semblable.

3° SEPTICÉMIE TÉTRAGÉNIQUE (**195**).

Le tétragène paraît dans bien des cas un parasite contingent. Les infections à tétragène sont rares; quelques-unes ont été cependant signalées pendant la guerre. Elles semblent revêtir tantôt l'aspect méningé et tantôt l'aspect typhique Les plus fréquentes ressemblent à la fièvre typhoïde, cependant le pouls n'y est pas dicrote, la

rate est moins grosse, et les phénomènes pulmonaires prédominent tandis que les taches rosées font défaut. Avec M. Bergeron, j'ai obtenu dans un de ces cas du tétragène citrin pur par hémoculture. Pour en prouver la valeur pathogène j'ai pratiqué la déviation du complément, qui fut positive en présence du sérum du malade. Cette affection guérit par l'électrargol intraveineux.

4° PUSTULE MALIGNE DES PAUPIÈRES A GUÉRISON RAPIDE (199).

Cette étude que j'ai faite avec M. Carlotti met en valeur la rareté de la localisation du charbon à la paupière. La culture de la bactéridie charbonneuse fut facile et caractéristique; la guérison fut obtenue uniquement par l'incision de la paupière et des cautérisations. La contamination, d'après l'enquête que nous avions menée, semblait s'être faite par le transport d'un animal de boucherie. Ce qui distingue notre observation personnelle des observations de Morax et de Ménétrier et Clunet, c'est la guérison sans aucune rétraction de la paupière.

5° MYCOSE HYPODERMIQUE GÉNÉRALISÉE (**Clinique et Labor., 1904**).

Les premières observations connues de sporothricose sont un peu oubliées depuis que MM. de Beurmann et Gougerot ont publié leur important mémoire sur ce

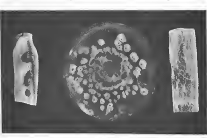


Fig. 40 — Mycose hypodermique. — Sporotrichose — A gauche, culture sur carotte; au milieu, sur gélose, à droite, sur pomme de terre — Ces photographies ont été prises en 1903.

sujet. Au point de vue historique, la première observation appartient à Ramond, la deuxième à Nattan-Larrier et à moi et la troisième à Brissaud et Rathery. J'ai publié tout au long cette observation en 1904, mais je n'avais point les éléments nécessaires de mycologie pour classer le parasite que j'avais obtenu dans les sprorothrix. Il n'est pas douteux que c'en était un.

Ainsi que l'ont montré les photographies que j'ai publiées, il possède les mêmes caractères de culture, le même aspect en goutte pendante. En l'inoculant sous la peau d'un cobaye j'ai obtenu un abcès suivi de foyers infectieux dans le foie ; en l'injectant dans la veine de l'oreille du lapin, j'ai réalisé en trois semaines des nodules multiples de l'hypoderme de l'oreille, une mycose hépatique qui est représentée dans mon *Précis*

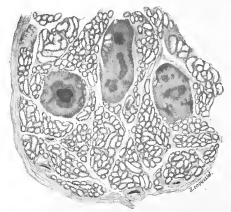


Fig. 41. — Orchite expérimentale par voie sanguine obtenue chez un lapin par injections intra-veineuses de culture de sprothryx (1905)

d'Anatomie Pathologique et une mycose testiculaire. Je donnais comme conclusion de ma publication que ces mycoses assez rares devaient être souvent méconnues en raison de la lenteur des cultures, confondues vraisemblablement avec la tuberculose ou la syphilis et que leur étude s'imposait à l'attention des cliniciens et des bactériologistes. Il est à peine besoin de rappeler quel développement prit la sporothricose dans les travaux de M. Gougerot.

6° LADRERIE HUMAINE (14).

Le diagnostic de la ladrerie est toujours difficile et ne se fait guère que par l'extirpation et l'examen d'une des tumeurs. Dans un cas observé avec M. Achard nous avons constaté une éosinophilie sanguine notable que MM. Launois et Limasset ont observée ultérieurement dans deux cas semblables. Il est assez remarquable de

voir que l'éosinophilie observée dans ce cas de ladrerie peut se retrouver évidemment à des proportions moindres, par injection du liquide des kystes à la souris ainsi que nous l'avons vu avec M. Achard.

7° DIAGNOSTIC DES KYSTES HYDATIQUES (**Clinique et Labor., 1904**).

Le diagnostic des kystes hydatiques est toujours difficile et basé sur l'examen radiologique, la séro-réaction et les éosinophilies.

Il est un moyen de faire le diagnostic de vitalité du kyste hydatique, c'est d'examiner microscopiquement le liquide qu'il contient; cette tentative ne peut évidemment être faite qu'avec toutes les précautions nécessaires et vraiment chirurgicales. On prend une certaine quantité de liquide, on le laisse déposer et on examine le dépôt après coloration par la gomme iodée. Les scolex apparaissent : l'abondance de leur *réaction glycogénique* est un élément important de vitalité.

D'autre part la présenee de *sucre* dans le liquide hydatique témoigne aussi de son activité. En effet ce sucre résulte de la transformation du glycogène contenu dans le parasite, et cette transformation ne peut se produire qu'à la faveur d'une amylase. Cette amylase fait défaut dans les kystes morts.

8° DIAZO-RÉACTION D'EHRLICH (**9**).

La diazo-réaction fut pendant longtemps considérée à l'étranger comme un moyen excellent de diagnostic de certains états infectieux. Il est de fait qu'elle est d'une très grande fréquence dans la fièvre typhoïde, qu'elle est quasi constante dans la tuberculose aiguë, presque constante dans la scarlatine à tel point qu'on pourrait faire le diagnostic des érythémes scarlatiniformes et de la scarlatine elle-même par la diazo-réaction. Elle fait défaut dans le sang, même aprés précipitation des albumines. J'ai étudié longuement, avec M. Oppenheim, la cause même de la diazo-réaction; nous avons éliminé successivement tous les corps organiques ou minéraux, mais nous n'avons point été jusqu'à l'attribuer à l'urobiline.

Quant à l'*aldéhyde-réaction* d'Ehrlich elle se produit à peu prés dans les mêmes conditions que la diazo-réaction; il est vraisemblable qu'elle a la même origine. Je n'insiste pas, car, depuis l'introduction systématique de l'hémoculture et des séro-réactions, ces deux réactions chimiques ont perdu beaucoup de leur valeur.

9° PNEUMONIE ET PARATYPHOIDE (**342**).

J'ai observé avec M. Marchal une pneumonie franche aiguë dans laquelle certains troubles intestinaux, la splénomégalie et le dicrotisme du pouls semblaient des

symptômes anormaux. La ponction du poumon donna du pneumocoque, l'hémoculture un bacille paratyphique B. L'évolution se fit en 10 jours et la dégénérescence fut brusque comme celle d'une pneumonie. L'association est intéressante et surtout l'influence que ces deux injections associées put avoir sur l'évolution des deux maladies.

10° SÉROTHÉRAPIE VEINEUSE DU TÉTANOS TRAUMATIQUE (8).

Dans deux cas de tétanos traumatique observés avec M. Oppenheim, nous avons pensé qu'il y avait lieu de recourir dans certains cas à l'injection intra-veineuse. Cette méthode a fait l'objet, il y a quelques années, d'un nouveau travail de M. Martin. A l'époque où nous l'avons recommandée dans certains cas de tétanos, en basant notre conclusion sur deux cas guéris dans notre service, il n'existait guère qu'un travail italien sur ce sujet. D'ailleurs la sérothérapie intra-cérébrale préconisée par MM. Roux et Borel était considérée, malgré ses risques et ses insuccès actuels, comme d'action plus rapide. J'ai encore utilisé la sérothérapie intra-veineuse pendant la guerre et j'ai la conviction qu'elle reste, dans certains cas, une méthode active et véritablement efficace.

10° PANSEMENTS ANTISEPTIQUES A L'AGAR-AGAR (206-207).

Dès le début de la guerre, le pansement des blessés par projectiles a justement préoccupé les chirurgiens; les difficultés n'étaient pas seulement dans l'antisepsie de ces plaies, mais aussi dans les nécessités de les tenir béantes. Nous avons pensé à utiliser dans certains cas des pansements d'agar-agar, soit en cataplasmes, soit en sachets. On sait que l'agar-agar pur est un milieu fort peu favorable aux microbes, que quelques gouttes de liqueur de Labarraque suffisent à le rendre absolument stérile, que par conséquent il est incapable de servir de base à des pullulations microbiennes abondantes, enfin qu'il appelle toujours une quantité considérable d'eau. Par conséquent il draine véritablement les tissus, dilate les orifices et efface les anfractuosités. Pour ces raisons, nous avons pensé que le pansement à l'agar-agar pouvait, dans certains cas, constituer une méthode maniable, élastique et utile.

D. — *Système nerveux.*

1° LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN (37-39).

Avec MM. Achard et Laubry j'ai étudié la composition chimique du liquide céphalo-rachidien et la concentration moléculaire; j'ai vu que la concentration

était toujours inférieure à celle du sang. un peu moins abaissée dans l'urémie et le diabète que dans les autres états morbides. La quantité de sucre s'élève dans le diabète. L'urée peut se retrouver dans les liquides des urémiques. Le taux du chlorure de sodium par litre est assez constant, mais, dans le liquide des infectés et des urémiques, la masse du liquide est augmentée et la tension rachidienne s'accroît. Ici comme ailleurs, la dilution est le résultat d'une rétention chlorurique. Les substances ingérées par le malade ne passent en général pas dans le liquide céphalo-rachidien.

J'ai étudié les réactions cellulaires du liquide céphalo-rachidien et montré l'abondante *glycogenèse* des éléments polynucléaires dans la méningite cérébro-spinale. J'ai dans un grand nombre de cas de zonas vérifié la fréquence de la lymphocytose et décrit avec M. Crouzon la *sarcomatose du liquide céphalo-rachidien*. Ce sarcome cérébral, auquel peut-être il eût été plus exact de donner le nom de tumeur choroïdienne, essaimait dans le liquide céphalo-rachidien une quantité considérable d'éléments cellulaires à gros noyaux qu'il eût été facile à un examen superficiel de confondre avec des macrophages du liquide céphalo-rachidien. Leur reconnaissance peut constituer en certains cas un élément de diagnostic intéressant.

2° FORME COMATEUSE DE LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE (98).

Chez l'adulte, parmi les formes variées que peut revêtir la méningite tuberculeuse, il en est une à laquelle j'ai donné le nom de forme somnolente ou comateuse.

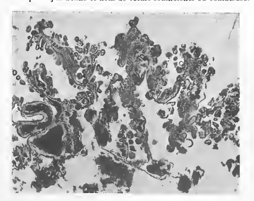


Fig. 42 — Plexus choroïdes tuberculeux dans un cas de méningite à forme comateuse

Ainsi que son nom l'indique, la somnolence y est précoce et dominante. On n'avait pas à cette époque (1904) les connaissances que l'on a aujourd'hui sur le sommeil dans les affections cérébrales, les notions qu'a considérablement développées l'étude de l'encéphalite léthargique. J'ai cependant attribué cette forme comateuse à la localisation élective du processus tuberculeux aux plexus choroïdes et à l'énorme distension des ventricules à laquelle ces lésions donnent lieu. J'ai décrit avec autant de précision que possible et représenté sur des photographies microscopiques la tuberculose de ces plexus choroïdes. Dans les *chroroïdites tuberculeuses* la sécrétion intra-ventriculaire est extrêmement importante et il existe une véritable hydrocéphalie. Il y aurait aujourd'hui certainement peu de choses à changer à ces constatations anatomiques, mais seulement quelques précisions à apporter au mécanisme physiologique.

3° POLYURIE DANS LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE (**86**).

Un fait assez particulier de la symptomatologie de la méningite cérébro-spinale, tout au moins dans ses formes moyennes, est l'importance de la polyurie. J'ai étudié cette polyurie dans la méningite cérébro-spinale avec M. Gouraud. Elle peut atteindre jusqu'à 4 litres par 24 heures et n'est pas seulement quantitative puisque la proportion aussi de chlorures, de phosphates et même d'urée est souvent fort élevée. Cette polyurie n'est pas toujours continue et peut se produire par crises. Je l'ai attribuée à une excitation spéciale des centres mésocéphaliques et l'ai considérée comme particulière à la méningite cérébro-spinale. M. Baginsky a confirmé cette opinion, mais certains travaux récents tendent à considérer la polyurie de la méningite cérébro-spinale comme moins spécifique que je ne l'avais admise. La discussion qui en a été faite prouve cependant tout l'intérêt clinique et diagnostic qu'elle représente.

4° FORME PSYCHO-PARALYTIQUE DES TUMEURS CÉRÉBRALES (**10**).

En dehors de leurs symptômes douloureux et oculaires. les tumeurs cérébrales présentent à une certaine période de leur évolution des phénomènes de localisation en foyers : crises épileptiques et paralysie. J'ai étudié les paralysies dans trois cas de tumeur cérébrale dont un kyste hydatique avec M. Brault. Il m'a semblé que la marche lente et progressive de ces paralysies était exactement calquée sur la marche lente et extensive de la tumeur vers les centres cérébraux voisins ou sous-jacents. L'association de phénomènes psychiques même réalise quelquefois un syndrome psycho-paralytique que l'on peut confondre dans certains cas avec le ramollissement cérébral et que l'on a confondu même avec l'hystérie. Après notre communication, MM. Duret et Devic et d'autres auteurs ont réservé une place à part dans leurs travaux à ces formes psycho-paralytiques des tumeurs cérébrales.

5° ŒDÈMES CHEZ LES HÉMIPLÉGIQUES (82).

La localisation d'un œdéme au côté hémiplégique est un phénomène connu. Avec M. Crouzon j'ai étudié spécialement ces hémiœdèmes et essayé d'en préciser l'origine dans un facteur circulatoire ou rénal. Les hémiplégiques localisent ou accentuent simplement sur une partie du corps un œdéme préparé par un trouble circulatoire ou rénal. Il n'existerait, en somme, pas d'hémiœdème d'origine cérébrale au sens strict du mot.

6° ÉRYTHRODERMIE ARSENICALE AVEC ŒDÈME UNILATÉRAL CHEZ UN HÉMIPLÉGIQUE (379).

L'observation que j'ai publiée avec M. Turpin met en valeur l'association d'un autre phénoméne, le phénoméne toxique au trouble de l'hémiplégie. Il s'agissait d'un malade atteint de lésion sous-thalamique, présentant de l'hypertonie avec un certain degré d'hémiplégie. Chez lui, l'injection d'arséno-benzol fit, à la septiéme piqûre, apparaître un érythème papuleux. Cet érythème resta extrêmement discret du côté sain et prit une importance considérable en même temps qu'une persistance plus grande du côté hémiplégique. On peut invoquer ici l'existence de perturbations du systéme sympathique qui ont été signalées au cours des syndromes opto-striés. Quand bien même l'existence de ces troubles serait confirmée, leur extériorisation à l'occasion d'une érythrodermie arsenicale resterait intéressante. Là encore il faut l'action d'un facteur provocateur pour déterminer un œdème jusque-là simplement imminent.

7° LÉSION SYPHILITIQUE DU NOYAU CAUDÉ (291).

Les lésions syphilitiques des noyaux gris sont relativement rares. Elles peuvent déterminer suivant leur localisation des manifestations de rigidité ou de tremblement Nous avons publié avec M. Forestier un cas de rigidité parkinsonienne due à une lésion localisée des noyaux gris, vérifiée par l'examen anatomique et dont la nature est fixée non seulement par l'étude de la réaction de Wassermann, mais par la constatation d'artérite et de péri-artérite absolument caractéristiques. Dans un travail fort complet M. Lhermitte est revenu sur cette question et, tout en discutant certains points de la localisation et de la physiologie pathologique que nous avions invoqués, il n'a pas nié l'intérêt topographique de cette observation assez rare.

8° ÉPENDYMITE SUPPURÉE DU MÉSOCÉPHALE (290).

Une lésion syphilitique en foyer des noyaux gris peut en imposer pour une maladie de Parkinson et par conséquent pour une séquelle d'encéphalite. Une épendymite sup-

purée du mésocéphale peut simuler l'encéphalite épidémique. J'ai publié avec M. Forestier l'observation d'un homme qu'avec la plupart de mes collègues j'avais considéré comme atteint d'une encéphalite épidémique, dont il avait d'ailleurs presque tous les symptômes. La mort survint par affaiblissement intellectuel progressif compliqué d'irrégularité de la respiration, d'hémiparésie gauche et d'hyperthermie. Nous comptions trouver des lésions d'encéphalite et avons constaté ce qui suit : au voisinage des tubercules quadrijumeaux, s'insinuant dans la fente de Bichat, un placard blanchâtre fibrinopurulent s'étale et une traînée de pus crémeux parcourt l'aqueduc de Silvius et le troisième ventricule. Au microscope, altération profonde de toute la substance grise voisine du revêtement épendymaire, abondants streptocoques dans le pus examiné. En résumé : épendymite limitée du mésocéphale qui simulait l'encéphalite.

9° HOQUET ÉPIDÉMIQUE (289).

On est d'accord pour considérer le hoquet épidémique comme la conséquence d'une encéphalite légère et localisée; la porte d'entrée de ces réactions n'est pas toujours déterminée; nous avons observé, avec M. Forestier, un cas de hoquet épidémique qui persista au delà du douzième jour et qui se termina par une évacuation abondante de pus par l'oreille droite. Ce hoquet n'est pas seulement intéressant par sa durée anormale et aussi par la complication otitique qui le termina; nous n'avons pas pensé qu'il s'agissait là d'une simple coïncidence, mais, bien au contraire, que la coexistence du hoquet et de la lésion auriculaire constituait dans l'étiologie du hoquet un argument important. Elle pose à nouveau la question de la porte d'entrée du virus et laisse supposer que cette porte doit être pharyngée.

10° ACROMÉGALIE ET GIGANTISME (12).

Les rapports de l'acromégalie et du gigantisme ont été mis en lumière par MM. Brissaud et Meige. Il s'agirait d'une seule et même maladie qui se traduit par le gigantisme dans la période de croissance et par l'acromégalie une fois la croissance achevée et cette maladie serait en rapport bien entendu avec une tumeur hypophysaire. L'observation que nous avons rapportée en 1900 avec M. Achard apporte un argument capital à cette théorie. Elle a trait à un géant de 1 mètre 92, porteur de quelques déformations acromégaliques encore peu prononcées; à l'époque où nous l'avons observé, il était fortement glycosurique et maigrissait beaucoup. Le malade se courba notablement et fut ultérieurement observé par M. Launois qui en fit l'autopsie : il présentait, comme nous l'avions pressenti, une tumeur hypophysaire.

11° SYNDROME MÉDIO-CUBITAL TRAUMATIQUE (214).

La guerre, en multipliant les sections nerveuses, a permis une contribution importante des différents syndromes de section ou d'excitation des nerfs périphériques. J'ai observé, avec M. Giraud, un cas trés complet et très précis de section du nerf cubital et médian du bras droit, caractérisé par la griffe serrée et irréductible et l'atrophie véritablement simienne de la main et de l'avant-bras. La mort du malade à la suite d'une tuberculose pulmonaire nous permit d'étudier avec soin les lésions nerveuses. Tout d'abord un double névrome de la grosseur d'une noisette à celle d'un œuf de pigeon : dans le névrome inférieur, lésions très marquées et définitives du cubital et du médian où les nerfs absolument dépourvus de myéline sont entourés d'une épaisse gaine conjonctive; dans les névromes supérieurs, extrême abondance des filets nerveux développés et enroulés dans tous les sens et paraissant parfois rebrousser chemin. Cette observation très complète a servi de base à la thèse de Giraud sur la griffe médio-cubitale.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDES THÉRAPEUTIQUES

1° *La pepsine* (312-355).

L'action de la pepsine sur la digestion gastrique a été et reste toujours fort discutée; certains prétendent cependant, et je crois à juste titre, que son administration dans certains états gastriques peut donner d'excellents résultats. La pepsine est habituellement administrée pendant ou à la fin du repas. Son action dans ce cas est purement supplémentaire. J'ai pensé avec M. Beaumann qu'on devait utiliser aussi son action excito-sécrétoire et l'administrer une heure avant le repas. Dans ces conditions elle excite tout d'abord la sécrétion gastrique et se montre encore antitoxique au même titre et parfois plus que le peptone.

Enfin elle jouit d'une action générale, organique et sanguine, elle se résorbe en effet dans l'estomac. Elle agit sur l'organisme tout entier, sur les vaisseaux, le foie, l'intestin, elle se comporte un peu comme une hormone. *Elle est un facteur d'harmonie et de synergie digestives.* Son excès peut comme son insuffisance entraîner des troubles. Il est des états digestifs où, avec une sécrétion gastrique à peu près normale, la pepsinémie est insuffisante ou excessive. On y voit une série de signes satellites de la digestion : vertiges, bouffées de chaleur, hypotension.

Le dosage de la pepsine sanguine peut expliquer certains succès d'une opothérapie gastrique dont l'action dépasse l'estomac chez des sujets de chimisme gastrique très différent. L'identité des résultats ou leur analogie s'explique par la présence de symptômes généraux analogues; ces symptômes sont probablement attribuables plus encore aux variations de la sécrétion peptique qu'aux variations de l'acide chlorohydrique et l'action bienfaisante de la pepsine ne peut être attribuée qu'à son action sur l'organisme tout entier, action régulatrice, harmonique, préventive et antitoxique. Ces conclusions nous ramènent à la conception que j'ai énoncée plus haut de deux syndromes gastriques : le syndrome digestif et le syndrome général, celui-là dépend surtout de l'acide et celui-ci de la pepsine; l'opothérapie s'adresse encore plus aux seconds qu'aux premiers.

2° *Le borate de soude* (292-419).

a) Le borate de soude dans l'estomac. — Le borate de soude est surtout connu comme médicament externe ; il a été introduit en médecine interne par Gowers et Féré et utilisé par P. Marie. En raison de l'action que présentait le bore sur certains états nerveux, j'ai songé avec M. Turpin à employer le borate de soude dans les états gastriques. Je me suis servi de solution au vingtième et j'ai administré quotidiennement 2 à 6 grammes de borate de soude à mes malades, tout d'abord dans les dyspepsies nerveuses, ensuite dans des états plus organiques de l'estomac. J'ai été frappé de l'amélioration considérable et souvent rapide de ces malaises ou de ces gênes précoces ou tardives qui sont habituelles dans ces dyspepsies. D'autre part, il m'a semblé que même les ulcéreux voyaient diminuer leurs réactions douloureuses et les cancéreux s'atténuer la fétidité de leur milieu gastrique. Le borate de soude jouit donc de qualités multiples. Son action est topique, sédative, légèrement antiseptique et alcalinisante.

b) Action du borate de soude dans l'hyperthyroïdie. — Certains auteurs ont pensé que le borate de soude agissait surtout sur le système nerveux par l'action catalytique bien connue du bore. Étant donné la fréquence des accidents gastriques chez les thyroïdiens, nous avons voulu voir avec M. Ollivier si le borate de soude ne devait pas son action nerveuse si marquée à son élection pour le corps thyroïde. Nous avons donné du borate de soude à des sujets atteints d'hyperthyroïdisme. Les résultats obtenus ont été fort remarquables puisque 5 au moins de nos malades, atteints de tous les symptômes de la maladie de Basedow, voire même d'une exophtalmie marquée et d'un gros corps thyroïde, ont vu s'améliorer tous ces symptômes et même diminuer leur thyroïde par l'administration de borate de soude prolongée plusieurs mois. Nous avons entrepris des recherches sur les variations du *métabolisme* après absorption de borate de soude et, d'autre part, des expériences sur les modifications apportées par l'intoxication borée au volume et au fonctionnement du corps thyroïde chez l'animal. Ces recherches préciseront, nous le supposons, le mécanisme thyroïdien que nous avons invoqué.

3° *Etude de quelques purgatifs* (92-93).

Les travaux sur la tension osmotique en biologie tendent à attribuer la plupart des actes sécrétoires à des phénomènes purement physiques. Il n'est pas discutable que les éléments physiques ont une part considérable dans l'action sur la muqueuse intestinale des purgatifs salins. Tout d'abord, les purgatifs introduits dans l'estomac en solution concentrée, provoquent une dilution immédiate qui ramène la solution introduite à la concentration normale du milieu gastrique ; la purgation est donc tout d'abord *gastrique*.

Il semble que l'action sur l'*intestin* soit moins osmotique que chimique ou physiologique. Les différents sels à action purgative provoquent dans les éléments cellulaires de la muqueuse des réactions qui ne sont guère explicables par une action simplement osmotique. Et Lœb a bien étudié les phénomènes complexes du métabolisme minéral des tissus intestinaux.

Certains sels purgatifs se résorbent avec plus de facilité que d'autres et excitent avec élection le foie. La sécrétion biliaire s'accroît; les cellules hépatiques deviennent turgescentes; le glycogène disparaît. Il y a donc manifestement après la purgation gastrique et la purgation intestinale, ce que l'on pourrait appeler la purgation *hépatique* qui varie avec le volume et la nature de la molécule résorbée.

4° *Le bismuth et les vers intestinaux* (275).

On sait quelle difficulté présente la destruction des oxyures dans le tube digestif. Il m'a semblé que le bismuth exerçait une action antioxyurique évidente. Le carbonate de bismuth étant le sel le moins toxique, c'est à lui que j'ai donné la préférence.

Les observations ne manquent pas de guérisons au moins momentanées, souvent durables et définitives, de l'oxyurose par le bismuth chez l'enfant comme chez l'homme.

Le tricocéphale et l'ascaris ne semblent nullement influencés par le bismuth. Mais les anguillules y semblent aussi sensibles que l'oxyure. J'ai eu l'occasion de voir deux insulaires de l'Ile Maurice atteints d'anguillulose et j'ai constaté la disparition des anguillules de leurs selles par le traitement bismuthé. D'ailleurs, *in vitro* et à l'étuve, les œufs font difficilement éclosion en milieu bismuthé.

5° *L'urotropine* (232-233-235).

a) INJECTIONS INTRAVEINEUSES. — L'urotropine est à la fois un désinfectant des voies urinaires et des voies biliaires. On la donne par la bouche. Certains auteurs recommandent les injections sous-cutanées qui sont malheureusement douloureuses. Nous avons pensé pouvoir substituer à la voie hypodermique, la voie intra-veineuse et nous avons été avec M. Grosdidier les premiers en France à traiter les maladies infectieuses par les injections *intra-veineuses* d'urotropine.

La méthode est actuellement classique.

L'urotropine est une substance peu toxique.

Dans les veines d'un lapin, 50 centigrammes ne produisent aucun accident; chez l'homme on peut aller jusqu'à 2 gr. 50. Mais les solutions introduites doivent être au maximum de 25 centigrammes par centimètre cube. Elles ne doivent jamais avoir été stérilisées à l'autoclave. L'urotropine ne fait pas de leucocytose; l'injection intraveineuse amène une polyurie rapide, mais l'on discute encore si cette polyurie est véritablement rénale. Je la crois rénale autant que vésicale quoi qu'en disent les auteurs

allemands, parce que l'utropine abaisse la constante d'Ambard, c'est-à-dire le seuil d'élimination de l'urée par le rein. J'ai utilisé l'urotropine dans des maladies infectieuses, tant dans la pleurésie séro-fibrineuse, dans les cholécystites, dans les pyélites que dans la tuberculose pulmonaire. Les pleurésies se résorbent vite et certaines grippes à forme toxique se sont trouvées manifestement améliorées.

On peut se demander quel est le mécanisme de l'action de l'urotropine; certains auteurs pensent qu'elle dégage dans l'organisme du formol. De nombreuses distillations faites sur le sang de nos animaux et sur leurs urines après injection intra-veineuse nous ont, en effet, montré, l'existence d'une certaine proportion d'aldéhyde formique. Mais on ne sait si ce formol vient de la dislocation de l'utropine par l'acide sulfurique ou de la dislocation d'une albumine à laquelle le formol est accolé.

b) Formine et antipyrine dans le traitement du diabète (**372**). — L'antipyrine est un antidiabétique remarquable, tout au moins réduit-elle de façon fréquente la glycosurie des diabétiques. Malheureusement cette diminution du sucre urinaire ne va pas toujours de pair avec une diminution du sucre sanguin. De nombreux dosages que nous avons faits avec M. Bonamy et Vahram, de ceux que j'ai faits plus récemment avec M. Tonnet, il résulte que l'abaissement du taux du sucre du sang peut être inférieur à celui des urines; bien plus le sucre du sang peut augmenter alors que le sucre des urines s'abaisse. Dans bien des cas donc, l'antipyrine agit par bloquage du rein. Si l'on associe l'urotropine, l'abaissement du sucre sanguin et du sucre urinaire, marchent parallèlement et le bloquage disparaît.

6° *L'ail* (309-314-339).

L'ail est connu de longue date comme médicament. Certains l'ont employé dans les



Fig. 45 — L'hypotension expérimentale a chez le chien. (Injection intraveineuse de macération d'ail.)

bronchites, d'autres dans les vers intestinaux. Le principe actif de l'ail paraît être un

disulfure de diallyl, produit qui disparaît rapidement par la distillation et qui se retrouve dans la macération et dans la teinture.

La teinture d'ail s'est montrée aussi bien dans nos expériences de laboratoire avec M. Chailley-Bert que dans nos recherches chez l'homme avec MM. Pouillart et Debray un médicament nettement *hypotensif*. Cette action hypotensive ne se produit guère qu'avec des doses moyennes de 20 à 30 gouttes : elle n'est pas durable et semble s'atténuer au fur et à mesure de la répétition des doses. Mais, si l'ail détermine un abaissement fréquent de la tension sanguine, il jouit de propriétés toni-cardiaques remarquables et nous avons remarqué avec M. Chailley-Bert et Pouillart, l'augmentation de l'énergie des battements cardiaques et le ralentissement du pouls. Nous sommes convaincus que l'ail mérite de prendre place dans la thérapeutique cardio-vasculaire à côté des autres médicaments connus.

Son action serait musculaire et non nerveuse. En effet, la section du pneumo-gastrique n'empêche pas l'action hypotensive de l'ail, pas plus que l'augmentation de l'énergie des battements cardiaques.

J'ai aussi utilisé avec succès l'ail dans la *gangrène pulmonaire* où il jouit de propriétés antiseptiques manifestes, vérifiées par M. Roch et par d'autres auteurs.

7° *Soufre colloïdal.*

a) DANS LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU (**192**). — Le soufre colloïdal avait été employé jusqu'à nos recherches exclusivement en ingestion buccale ou en injection sous-cutanée. Nous l'avons utilisé en injections veineuses.

Nous avons pratiqué plus de trois cents injections intra-veineuses de soufre colloïdal. La préparation utilisée contenait un tiers à un demi-milligramme de soufre colloïdal par centimètre cube.

Les rhumatismes les plus aigus donnent des réactions plus fortes que les autres. Une dose double ne détermine pas toujours une réaction plus forte qu'une dose simple et, lors de leur répétition, il existe une véritable accoutumance qui permet d'accroître la quantité injectée sans produire les mêmes accidents ; presque toujours la tension artérielle s'élève et cette élévation dure 5 ou 6 heures.

Les injections de soufre sont efficaces puisque je n'ai constaté sur 48 rhumatismes aigus aucune complication cardiaque.

b) DANS LE RHUMATISME CHRONIQUE (**139**). — J'ai utilisé le soufre colloïdal dans le rhumatisme chronique. La technique est toujours la même. Les quantités introduites peuvent être plus considérables et prolongées huit à dix jours ; il y a quelques bons résultats. La tension s'élève de façon constante mais momentanée, la leucocytose polynucléaire se produit à la première injection, mais est remplacée dès la deuxième par une mononucléose appréciable ; les décharges uriques peuvent atteindre 1 g. 40 par 24 heures.

c) LA MÉDICATION SULFO-MERCURIELLE (**204-212**). — Il semble que la syphilis ait une action manifeste sur le développement des arthropathies et qu'on puisse voir sous son influence se développer des formes arthralgiques, arthrites et hydrarthrose, et des formes déformantes avec tous les types classiques. Nous avons traité par les injections intra-veineuses de mercure colloïdal un certain nombre de ces malades, mais nous avons surtout associé dans une même préparation le soufre, médicament articulaire et éliminateur, et le mercure, médicament spécifique Les résultats dans ces rhumatismes syphilitiques ont été vraiment intéressants; nombre de nos malades ont été nettement améliorés ; la leucocytose s'accroît de 6 ou 7 mille éléments à la première injection ; la tension sanguine s'élève légèrement ; le rapport azoturique dépasse la normale et l'acide urique double parfois. Fait intéressant, sur lequel M. Bergeron est revenu avec M. Jouffray, l'injection de soufre et mercure provoque une *réactivation* de la réaction de Wasserman.

J'ai appliqué cette association du soufre et du mercure au traitement d'un très grand nombre d'affections syphilitiques primaires, tertiaires, voire de tabes et de syphilis héréditaire et constaté dans 80 cas un bon résultat, dans 10 un résultat moyen et dans les autres un résultat médiocre.

Dans le tabes lui-même, les douleurs fulgurantes se sont parfois atténuées.

8° *Le sucre* (174-418).

On a beaucoup discuté le régime qui devait être imposé dans certaines affections de l'estomac, en particulier dans l'ulcère et dans l'ulcère intolérant.

J'ai pensé pouvoir proposer le *régime sucré*.

On peut avec un régime composé de sirop de sucre, de lait, de fruits, obtenir un rendement en calorics presque aussi important que celui que donneraient du lait, des farines et des pâtes. De plus, l'élimination de l'urée et de l'azote est moindre avec le sucre qu'avec les farineux, la désassimilation cellulaire est donc également inférieure et la perte d'albumine réduite. L'expérience faite chez les chiens, ainsi que je m'en suis assuré avec Esmonet, donne des résultats aussi précis que chez l'homme.

Le régime est en général bien supporté par les malades, il ne produit qu'exceptionnellement des brûlures et seulement quand le sucre est cuit.

L'action du sucre dans l'estomac se montre évidente dans trois variétés d'états gastriques : 1° dans l'ulcère de l'estomac ; 2° dans l'anaphylaxie alimentaire locale ; 3° dans l'anaphylaxie générale.

Dans l'*ulcère* de l'estomac on voit souvent avec le sucre s'accélérer les évacuations gastriques, s'atténuer les douleurs et disparaître les vomissements ; dans l'*anaphylaxie muqueuse*, on voit également disparaître les réactions immédiates de l'absorption d'un aliment ou d'un médicament anaphylactisant. Dans l'*anaphylaxie générale*, c'est-à-dire dans les troubles qui succèdent de façon plus ou moins tardive à l'absorption de médicaments ou de protéines, on voit s'atténuer ou disparaître les vertiges, la céphalée et les éruptions cutanées.

Cette action du sucre, ainsi que je l'ai montré avec M. Marchal, semble attribuable à trois causes principales : la *dilution* des liquides gastriques, l'action *anti-acide*, l'exagération de la *leucocytose* gastrique. La dilution varie évidemment suivant la concentration du liquide absorbé ; l'action anti-acide est évidente quoique discutée ; enfin la leucopédèse sur laquelle nous avons insisté plus haut atteint souvent avec le sucre des chiffres de près de 5000 éléments. De ces trois actions, la plus importante me paraît être la dernière, pour la seule raison que, dans tous les cas où nous avons vu s'atténuer ces accidents, nous avons en même temps constaté une leucopédèse intense qui s'opposait à celle que provoquait l'aliment ou le médicament toxique absorbé seul. Nous avons donc conclu que le sucre jouait un rôle protecteur de la muqueuse extrêmement important et que ce rôle était attribuable en grande partie à la leucopédèse.

9° *Régimes et physiothérapie.*

a) Décholestérinisation (228-341). — Je ne reviendrai pas sur les recherches que j'ai faites sur la décholestérinisation. Je rappellerai seulement que la cholestérine joue un rôle non seulement dans la production des calculs hépatiques mais encore dans la

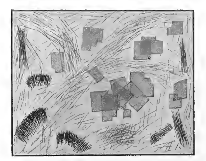


Fig. 44. — Présence simultanée de touffes d'acide urique et de tablettes de cholestérine dans un tophus préolécranien. (Obs. Loeper et Verpy, 1918.)

formation des dépôts vasculaires et des dépôts périarticulaires. J'ai constaté des cristaux abondants de cholestérine dans des hygromas et des tophus goutteux ; en 1912 avec Oppenheim puis en 1918 avec Verpy. La même constatation a été faite par M. Chauffard avec MM. Troisier et Wolf. La cure de décholestérinisation doit donc être appliquée non seulement aux hépatiques mais à certains arthropatiques. Le foie étant l'organe par excellence de l'élimination de la cholestérine et de sa destruction,

il y a lieu de prescrire des médicaments qui accroissent son fonctionnement; j'ai dit plus haut le rôle décholestérinisant des purgatifs et surtout du sulfate de soude : j'ajouterai ici, que certains médicaments comme le boldo ont une action bien problématique, tandis que le benzoate et le salicylate de soude et l'urotropine sont nettement décholestérisants. Le tableau suivant montre avec netteté les résultats obtenus avec le sulfate de soude.

	AVANT	APRÈS	
30-11-21	S. Lorrain 12 C = 1.92	10 gr. les 3-5-1 (12) le 8-12-21	C = 1.51
1-12-21	C. externe C = 1.31	10 gr. les 2-3-4 le 5-12-21	C = 0.87
7-21-21	Parrot 9 C = 1.61	10 gr. les 8-9-10 le 11-12-21	C = 1.42
26-1-22	Lisfranc 7 C = 1.62	10 gr. les 27-28-29 le 30-1-22	C = 1.05
28-1-22	Lorrain 5 C = 1.43	10 gr. les 29-30-31 le 1-2-22	C = 1.17
2-2-22	Parrot 20 C = 2.57	10 gr. les 3-4-5 le 6-2-22	C = 1.19
13-2-22	Lisfranc 11 C = 1.58	10 gr. les 14-15-16 le 17-2-22	C = 1.21
28-2-22	Parrot 9 C = 1.75	10 gr. les 1-2-3 (3) le 4-3-22	C = 1.52
1-3-22	Lisfranc 4 C = 1.92	10 gr. les 2-3-5 le 6-3-22	C = 1.49

b) Décalcification et Recalcification (**137**). — Je ne reviendrai pas sur les médicaments *décalcifiants* tels que les acides et iodures dont j'ai parlé à l'article de la calcémie

La thérapeutique *récalcifiante* trouve bien plus fréquemment son application. J'ai montré plus haut les fréquentes déminéralisations et la décalcification des entéritiques, dysentériques et dyspeptiques et j'ai même, par une vingtaine d'observations, fait voir que la décalcification des tissus par les processus entéritiques était une cause assez fréquente de la *tuberculose pulmonaire*, d'autant que l'insuffisance d'alimentation, l'institution des régimes « morts » l'exagèrent encore.

c) Régimes divers. — Je me suis élevé contre les traitements purement digestifs des entérites et ai insisté sur le traitement général. J'ai fait voir que l'*entérite muco-membraneuse* n'était pas une maladie mais un syndrome auquel ne convenait pas, comme beaucoup l'ont cru jadis, un traitement univoque (**143**).

J'ai indiqué avec M. Binet l'utilité des *jours de jeûne* dans le traitement des cholécystites chroniques (**364**).

J'ai montré avec M. Baumann par quel moyen on pouvait traiter physiquement la stase intestinale chronique et l'importance dans ce traitement de la *spondylothérapie*.

d) Le traitement général dans les gastropathies. — Dans des recherches d'ordre physique et chimique, j'ai montré l'intérêt qu'il pouvait y avoir dans les gastropathies à traiter non seulement l'état digestif mais aussi l'état général ; il m'a semblé que l'on négligeait trop souvent pour l'estomac qui se plaint bruyamment l'organisme qui souffre en silence. Le régime des gastropathies doit s'inspirer non seulement des troubles fonctionnels ou des lésions de l'estomac, mais aussi et peut être plus longtemps encore, des troubles généraux qui ne peuvent manquer d'en résulter. Il faut songer à éviter surtout la déminéralisation. On guérit une affection gastrique par un régime et un traitement gastriques, on ne guérit un gastropathe que par un régime et un traitement général et ce dernier doit être surtout tonique et minéralisant.

J'ai étudié également dans une leçon d'ensemble l'*appréciation de la valeur nutritive des aliments* et la diversité *des poisons alimentaires*, aussi bien que leur élection pour certains tissus (**265-286**).

e) Le régime de la dilatation d'estomac (**161**). — A la suite des recherches que nous avons faites sur les variations physiologiques de la concentration des milieux gastriques, nous avons étudié attentivement, à ce point de vue spécial et en quelque sorte physique, les régimes de la dilatation d'estomac. Nous avons montré que la distension produite par un repas devait être évaluée non seulement d'après l'état de dissolution immédiate des aliments mais aussi l'état de *dilution secondaire*, c'est-à-dire d'après la proportion d'eau qu'appellent les aliments particulièrement concentrés et la lenteur avec laquelle elle afflue parfois dans l'estomac. On doit interdire aux dilatés les aliments très concentrés de façon à éviter cette distension gastrique secondaire par laquelle la dilatation ne peut que s'accroître.

f) Dyspepsie intestinale par déficit. — Les recherches modernes ont opposé à la dyspepsie gastrique jusque-là presque seule étudiée, la dyspepsie intestinale. Cette dyspepsie a ses troubles digestifs et ses troubles extra-intestinaux; parmi ces derniers, on voit survenir des spasmes des artères périphériques, des manifestations nerveuses, cutanées, cardiopulmonaires dont la prédominance réalise autant de formes cliniques générales. Pour asseoir un diagnostic, il est nécessaire de recourir à l'examen des selles et d'établir le bilan des différents ferments digestifs. J'ai tenté dans plusieurs travaux, d'établir à la fois le régime, la médication évacuante, la médication antidiarhéique, la médication excito-sécrétoire, la médication tonique de laquelle je crois devoir bannir la strychnine et dans laquelle je fais toujours entrer une proportion importante de sels calcaires, la médication supplémentaire qui sera faite d'extrait pancréatique et d'extrait biliaire. Ainsi on peut avec précision agir sur les signes de déficit local et général qui caractérisent cette dyspepsie (**P. D. 1re série**).

g) Indication des cures thermales (**402**). — J'ai insisté enfin avec M. Binet sur les indications respectives des *cures hydro-minérales* dans les ulcères de l'estomac et fait

voir qu'il y avait lieu de distinguer à ce point de vue, les eaux alcalines qui agissent sur l'acidité et les eaux purement radio-actives qui sont surtout sédatives. L'action de ces dernières s'exerce plus utilement sur les affections douloureuses où domine la propagation du processus inflammatoire aux tissus nerveux, c'est-à-dire aux *gastro* et *entéronévrites*.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1899

1. ***Deux cas de phlébite syphilitique secondaire.*** *Bull. de la Soc. de Dermatologie*, 1899, avec M. le Pr Fournier.
2. ***Sclérodermie en bandes linéaires.*** *Bull. de la Soc. de Dermatologie*, 1899, avec M. le Pr Fournier.
3. ***L'équilibre leucocytaire.*** *Presse Médicale*, mars 1899, avec le Dr Leredde.
4. ***La leucocytose et l'équilibre leucocytaire dans la pneumonie franche.*** *Arch de Méd. expérimentale*, novembre 1899.
5. ***Orchite typhique.*** *Soc. Méd. des Hôp.*, décembre 1899, avec M. Launois.
6. ***Appendicite et éosinophilie. Réactions leucocytaires locale et générale dans l'appendicite.*** *Bull. de la Soc. Anat.*, 24 mai 1901.
7. ***Tumeur fibreuse du cou.*** *Soc. Anatom.*, 29 décembre 1899, avec M. Loewy.

1900

8. ***La sérothérapie curative du tétanos traumatique.*** *Arch. générales de Méd.*, janvier 1900, avec M. R. Oppenheim.
9. ***La diazoréaction d'Erlich, Revue générale.*** *Gazette des Hôpitaux*, 1900, avec M. Oppenheim.
10. ***Trois cas de tumeur cérébrale à forme psychoparalytique.*** *Arch. générales de Méd.*, mars 1900, avec M. Brault.
11. ***Recherches sur le dosage du glycogène dans les tumeurs.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 31 mars 1900, avec M. Meillère.
12. ***Gigantisme et diabète.*** *Soc. de Neurologie*, 3 mai, et *Revue Neurologique*, 15 mai 1900. avec M. Achard.
13. ***Albuminurie orthostatique.*** *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, 22 juin 1900, p. 757, avec M. Achard.
14. ***Un cas de ladrerie humaine avec éosinophilie.*** *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, 13 juillet 1900, avec M. Achard.

15. ***Gigantisme, acromégalie, diabète.*** *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, juillet-août, p. 598, avec M. Achard

16. ***Le pouls des saphènes dans l'insuffisance tricuspidienne.*** *Congrès international de Médecine*, 1900, avec M. Launois.

17. ***L'épreuve du bleu de méthylène dans la dégénérescence amyloïde des reins.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1er décembre 1900, avec M. Achard.

18. ***Les globules blancs dans les rhumatismes.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1er décembre 1900, avec M. Achard.

19. ***Les globules blancs dans la tuberculose.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 8 décembre 1900, avec M. Achard.

20. ***Cancer du rein d'origine pyélique.*** *Bull. de la Soc. Anat.*, février 1900, avec M. Chifoliau.

21. ***Péricardite tuberculeuse aiguë.*** *Bull. de la Soc. Anat.*, février 1900.

22. ***Le glycogène de l'embryon et de ses annexes.*** *Congrès international de Médecine*, 1900, avec M. Brault.

1901

23. ***L'insuffisance glycolytique étudiée particulièrement dans les maladies aiguës.*** *Arch. de Méd. expérimentale*, janvier 1901, avec M. Achard.

24. ***Préparation et dosage du glycogène dans les organes des animaux.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 9 février 1901, avec M. Meillère.

25. ***Variations des rapports des albumines urinaires (sérine et globuline), au cours de diverses affections.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 9 février 1901, avec M. Meillère.

26. ***Les globules blancs dans quelques intoxications et dans l'ictère.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 23 février 1901, avec M. Achard.

27. ***Rapport des réactions leucocytaires locale et générale dans les processus morbides.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 23 février 1901, avec M. Achard.

28. ***Deux cas de fièvre Zoster avec examen microbiologique du liquide céphalo rachidien.*** *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 15 mars 1901, avec M. Achard.

29. ***Sur la rétention des chlorures dans les tissus au cours de certains états morbides.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 23 mars 1901, avec M. Achard.

30. ***Sur le mécanisme régulateur de la composition du sang.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 30 mars, 1901, avec M. Achard.

31. ***Lésions des capsules surrénales, dans quelques infections expérimentales aiguës.*** *Soc. de Biol.* et *Arch. de Méd. expér.*, 3 mai 1901, avec M. Oppenheim.

32. ***La formule leucocytaire de quelques infections expérimentales.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 4 mai 1901, p. 488, avec M. Achard.

33. ***Sur la concentration relative du sérum sanguin et des sérosités pathologiques; ses rapports avec la marche des épanchements.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 8 juin 1901, avec M. Achard.

34. ***Sur la cryoscopie des épanchements pathologiques et ses rapports avec leur nature.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 8 juin 1901, avec M. Achard.

35. ***Albuminurie familiale orthostatique.*** *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 14 juin 1901, avec M. Achard.

36. *Variations comparatives de la composition du sang et des sérosités.* *C. R. de la Soc. de Biol.*, 15 juin 1901, avec M. Achard.

37. *L'examen clinique du liquide céphalo-rachidien.* *Gazette hebd. de Méd.*, 21 juillet 1901. Leçon du Dr Achard, recueillie par M. Loeper.

38. *Contribution à la cryoscopie du liquide céphalo-rachidien.* *Arch. de Méd. expér.*, juillet 1901, avec MM. Achard et Laubry.

39. *Le liquide céphalo-rachidien dans le zona.* *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 26 juillet 1901, avec MM. Achard et Laubry.

40. *Lésions des glandes surrénales dans quelques maladies infectieuses aiguës.* *C. R. de la Soc. de Biol.*, juillet 1901, et *Arch. de Méd. exp.*, septembre 1901, avec M. Oppenheim.

41. *Le mécanisme régulateur de la composition du sang. Leçon du Dr Achard.* *Presse Méd.*, 11 septembre 1901, recueillie par M. Loeper.

42. *Cytoscopie d'une arthropathie tabétique.* *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 18 octobre 1901, avec M. Achard.

1902

43. *La glycogenèse des tubercules granuliques du foie et du testicule.* *Soc. anat.*, 14 avril 1902.

44. *Sur la concentration moléculaire du sang après la suppression de l'élimination rénale.* *C. R. de la Soc. de Biol.*, 15 mai 1902, avec M. Achard.

45. *Passage du ferrocyanure de potassium dans l'humeur aqueuse en cas d'obstacle à l'élimination rénale.* *C. R. de la Soc. de Biol.*, 15 mars 1902, avec M. Achard.

46. *Rétention des chlorures dans les néphrites.* *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.*, avec M. Achard.

47. *Le glycogène dans le testicule.* *Mémoire* in *Bull. de la Soc. anatom.*, juin 1902, avec M. Esmonet.

48. *Influence des injections intraveineuses de peptone sur l'intoxication par le sérum d'anguille.* *Bull. de la Soc. de Biol.*, 26 juillet 1902, avec M. Clerc.

49. *Formule hémoleucocytaire de l'intoxication par le sérum d'anguille.* *Bull. de la Soc. de Biol.*, 27 juillet 1902.

50. *La formule leucocytaire des infections et intoxications expérimentales et humaines.* *Archives de Parasitologie*, septembre 1902.

51. *Le glycogène dans le sang, les organes hématopoïétiques, les exsudats et les foyers infectieux.* *Arch. de Méd. expérimentale*, septembre 1902.

52. *La graisse dans le testicule.* *Arch. générales de Médecine*, septembre 1902, avec M. Esmonet.

53. *Séroréaction dans l'infection pyocyanique de l'homme.* *Bull. de la Soc. de Biol.*, 15 novembre 1902, avec MM. Achard et Grenet.

54. *Les modifications de l'équilibre physicochimique du sérum sanguin à la période critique des maladies.* *C. R. de la Soc. de Biol.*, 22 novembre 1902.

55. *Les variations de l'équilibre physicochimique du sang dans la saignée et la saignée séreuse.* *C. R. de la Soc. de Biol.*, 22 novembre 1902.

56. *Sur l'état du sang après la ligature du pédicule des reins.* *C. R. de la Soc. de Biol.*, 20 décembre 1902, avec M. Achard.

57. *Sur quelques effets des injections salines après ligature du pédicule des reins.* C. R. de la Soc. de Biol., 20 décembre 1902, avec M. Achard.

58. *La graisse et le glycogène du foie après ligature du cholédoque.* Bull. de la Soc. anat., décembre 1902, avec M. Esmonet.

59. *Le glycogène dans l'ovaire.* Bull. de la Soc. anat., décembre 1902, avec M. Esmonet.

1903

60. *L'eau dans l'organisme après ligature du pédicule des reins.* Arch. de méd. exp., janvier 1903, avec M. Achard.

61. *Les dilutions du sang.* Journal de Physiologie et de Pathologie générales, janvier 1903.

62. *Insuffisance surrénale expérimentale par lésion directe des capsules.* C. R. de la Soc. de Biol., 7 mars 1903, avec M. Oppenheim.

63. *Insuffisance surrénale chronique par injections intracapsulaires des poisons du bacille tuberculeux d'Auclair.* C. R. de la Soc. de Biol., 7 mars 1903, avec M. Oppenheim

64. *Syndrome surrénal chronique expérimental.* Arch. générales de Méd., avril 1903, avec M. Oppenheim.

65. *Le pouls veineux périphérique dans l insuffisance tricuspidienne.* Arch. générales de Méd., avril 1903, avec M. Launois.

66. *Dilution sanguine et polyurie.* Presse Médicale, 25 mars 1903.

67. *La formation de la lymphe.* Presse Médicale, 5 septembre 1903.

68. *Hypersécrétion lymphatique, rétention et œdèmes.* Presse Médicale, 30 septembre 1903.

69. *Un cas de purpura hémorragique traité par l'adrénaline, guérison.* Bulletin Médical, 2 septembre 1903, avec M. O. Crouzon.

70. *Autopsie d'un cas de maladie d'Addison traité par l'adrénaline.* Soc. Anat., décembre 1903.

71. *L'action de l'adrénaline sur le sang.* C. R. de la Soc. de Biol., novembre 1903, avec M. O. Crouzon.

72. *L'action de l'adrénaline sur les appareils hématopoïétiques.* C. R. de la Soc. de Biol., novembre 1903.

73. *L'action de l'adrénaline sur l'appareil cardio-vasculaire et la capsule surrénale.* C. R. de la Soc. de Biol., novembre 1903.

1904

74. *L'action de l'adrénaline sur le sang.* Arch. de Méd. expérimentale, janvier 1904, avec M. O. Crouzon.

75. *La graisse dans les corps thyroïdes pathologiques.* Mémoire in Bull. de la Soc. Anat., janvier 1904, avec M. Esmonet.

76. *La sécrétion graisseuse de l'hypophyse humaine.* C. R. de la Soc. de Biol., mars 1904, avec MM. Launois et Esmonet.

77. *Le glycogène dans la membrane germinale du kyste hydatique.* Journal de Physiologie et de Pathologie générales, mars 1904, avec M. Brault.

78. ***Résistance cellulaire aux solutions isotoniques de diverses substances.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 26 mars 1904, avec M. Achard.

79. ***Variations du volume de l'œil sous l'influence de modifications de l'équilibre moléculaire du sang.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 30 avril 1904, avec M. Cantonnet.

80. ***Le glycogène dans le développement de certains parasites (cestodes et nématodes).*** *Journal de Phys. et Path. générales*, mai 1904, avec M. Brault.

81. ***Sur quelques points de l'histologie normale et pathologique des plexus choroïdes de l'homme.*** *Soc. de Biol. et Arch. de Méd. expérimentale*, juillet 1904.

82. ***Contribution à l'étude des hémi-œdèmes chez les hémiplégiques.*** *Iconographie de la Salpêtrière*, juin 1904, avec M. O. Crouzon.

83. ***Le glycogène dans le développement de quelques organismes inférieurs (sporozoaires, coccidies, champignons, levures).*** *Journ. de Phys. et de Path. générales*, juillet 1904, avec M. Brault.

84. ***Le glycogène du foie dans les infections et intoxications.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, décembre 1904.

85. ***L'œdème. Revue générale.*** *Gazette des Hôpitaux*, 12 et 19 novembre 1904, avec M. Laubry.

1905

86. ***Polyurie et élimination urinaire dans la méningite cérébro-spinale.*** *Presse Médicale*, 1er février 1905, avec M. Gouraud.

87. ***Recherche des éléments cancéreux dans le sang; néocytémie.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, avril 1905, avec M. Lousle.

88. ***Recherches des microbes et des éléments cancéreux circulant dans le sang par l'hémolyse artificielle immédiate.*** *Arch. de Méd. expérimentale*, mai 1905, avec M. Louste.

89. ***Le fer dans la muqueuse intestinale du cobaye.*** *Bull. de la Soc. Anat.*, avril 1901, avec M. Esmonet.

90. ***Un cas de cavernes rénales tuberculeuses.*** *Bull. de la Soc. Anat.*, avril 1905, avec M. Crouzon.

91. ***Action de quelques substances purgatives sur la zoomylie hépatique.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 26 juin 1905.

92. ***Modifications subies dans l'estomac par les solutions de sels stables à action purgative.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1er juillet 1905.

93. ***Mécanisme de l'action intestinale des purgatifs salins.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1er juillet 1905.

94. ***Un cas de pyélonéphrite tuberculeuse. Pathogénie de certaines cavernes rénales et de la dilatation de l'uretère.*** *Revue de la Tuberculose*, 1905, avec M. O. Crouzon.

95. ***Sur quelques points de l'action des purgatifs salins. Purgations gastrique, intestinale, hépatique.*** *Bull. Médical*, 2 septembre 1905.

96. ***Les crises hématiques.*** *Clinique et Laboratoire.* Masson éditeur, 1904.

97. ***Anémie post-hémorragique mortelle.*** *Ibid.*

98. ***Tuberculose des plexus choroïdes et forme comateuse de la méningite tuberculeuse.*** *Ibid.*

99. ***Le diagnostic des kystes hydatiques par les méthodes de laboratoires.*** *Ibid.*

100. ***Hémorragies surrénales et purpura.*** *Clinique et Laboratoire.* Masson éditeur, 1904.

101. ***Mycose hypodermique***, avec M. Nattan-Larrier. *Ibid.*

102. ***Sarcome cérébral et sarcomatose du liquide céphalo-rachidien***, avec M. O. Crouzon. *Ibid.*

1906

103. ***Le syndrome asystolique dans la tuberculose surrénale.*** *Revue de la Tuberculose*, avril 1906.

104. ***Le processus histologique de l'athérome et de l'artério-sclérose.*** *Presse Médicale*, 16 avril 1906.

105. ***Les poisons des artères et l'étiologie de l'athérome et de l'artério-sclérose.*** *Presse Médicale*, 19 avril 1906.

106. ***Réactions cytologiques de l'épithélium intestinal sous l'influence de quelques purgatifs irritants.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, janvier 1907.

1907

107. ***La signification de la lipase et de l'amylase urinaires.*** *C. R. Société de Biologie*, 1[er] juin 1907, p. 1018, avec M. Ficaï.

108. ***Ferments du rein. Activité lipasique de la glande rénale.*** *C. R. Société de Biologie*, 8 juin 1907, p. 1053, avec M. Ficaï.

109. ***La chaux et le cœur.*** *C. R. Société de Biologie*, 15 juin 1907, p. 1094, avec M. Boveri.

110. ***La chaux et les artères.*** *C. R. Société de Biologie*, 22 juin 1907, p. 1160, avec M. Boveri.

111. ***La chaux et les artères.*** *Presse Médicale*, 26 juin 1907, p. 401, avec M. P. Boveri.

112. ***Sur l'origine pancréatique de l'amylase sanguine et sa résorption dans l'intestin.*** *C. R. Société de Biologie*, 27 juillet 1907, p. 266, avec M. Ficaï.

113. ***Contribution à l'étude de l'amylase.*** *Arch. de Méd. Expérimentale*, tome XIX, 1907, pp. 722-733, avec M. Ficaï.

1908

114. ***Action comparée des sucs intestinaux sur la pepsine et la pancréatine.*** *C. R. Société de Biologie*, 1[er] février 1908, p. 188, avec M. Esmonet.

115. ***Poisons alimentaires et athérome.*** *Arch. des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, février 1908.

116. ***Résorption comparée des ferments peptique et pancréatiques dans le tube digestif.*** *C. R. de la Société de Biologie*, 22 février 1908, p. 310, avec M. Esmonet.

117. ***La résorption des ferments pancréatiques dans l'intestin sain et dans l'intestin malade.*** *C. R. de la Société de Biologie*, 14 mars 1908, p. 445, avec M. Esmonet.

118. ***Le foie et les ferments digestifs (pepsine et pancréatine).*** *C. R. de la Société de Biologie*, 4 avril 1908, p. 585, avec M. Esmonet.

119. ***Influence des tissus sur quelques ferments digestifs (pepsine et pancréatine).*** *C. R. de la Société de Biologie*, 16 mai 1908, p. 850, avec M. Esmonet.

120. ***La résorption digestive des ferments peptique et pancréatiques et son action sur le sang.*** *C. R. de la Société de Biologie*, 30 mai 1908, p. 939, avec M. Esmonet.

121. ***La résorption intestinale des ferments peptique et pancréatiques et son action sur la nutrition générale.*** *C. R. de la Société de Biologie*, 6 juin 1908, p. 996, avec M. Esmonet.

122. ***Le régime décalcifiant dans l'athérome artériel.*** *Presse Médicale*, 4 novembre 1908, p. 705, avec M. X. Gouraud.

1909

123. ***La rétention pancréatique dans le cancer de la tête du pancréas.*** *Arch. des maladies de l'appareil digestif*, avril 1909, t. III, p. 253-265, n° 5, avec M. Rathery.

124. ***Les crises entéralgiques du tabes.*** *Semaine Médicale*, 7 avril 1909, n° 14.

125. ***Recherches expérimentalee sur le ferment amylolytique du foie.*** *C. R. Société de Biologie*, 24 avril 1909, p. 633, avec M. Binet.

126. ***Influence de la ligature du canal pancréatique sur le pouvoir amylolytique du sang.*** *C. R. Société de Biologie*, 29 mai 1909, p. 871, avec M. Clerc.

127. ***L'élimination calcique intestinale et la coagulation du mucus.*** *C. R. Société de Biologie*, 17 juillet 1909, p. 173.

128. ***Variations de la chaux intestinale dans quelques maladies de l'intestin.*** *C. R. Société de Biologie*, 31 juillet 1909, p. 350, avec M. Béchamp.

129. ***La lithiase oxalique de l'intestin.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris.* 22 octobre 1909, p. 449.

1910

130. ***Variations de la chaux intestinale dans quelques maladies générales.*** *C. R. Société de Biologie*, 19 mars 1910, p. 526, avec M. Béchamp.

131. ***Troubles digestifs et névralgies intercostales.*** *Archives des maladies de l'appareil digestif*, pp. 213-223, t. IV, n° 4.

132. ***L'élimination de l'acide oxalique par l'estomac.*** *C. R. Société de Biologie*, 9 avril 1910, p. 578, avec MM. G. Béchamp et Binet.

133. ***Les algies sympathiques et l'hyperesthésie de l'abdomen.*** *Presse Médicale*, 23 avril 1910, p. 301, avec M. Ch. Esmonet.

134. ***Crises gastriques des oxaluriques.*** *Tribune Médicale*, 23 avril 1910, avec M. E. Binet.

135. ***Recherches sur le ferment uricolytique de quelques organes.*** *C. R. Société de Biologie*. 21 mai 1910, p. 867, avec M. Legros.

136. ***Ulcères et perforations multiples de l'estomac par injections intraveineuses d'extraits gastriques.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 8 juillet 1910, p. 31.

137. ***Les spoliations calcaires intestinales dans les entérites et les dyspepsies. Leurs conséquences et leurs traitements.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 22 juillet 1910, p. 121.

138. ***Les crises intestinales des aortiques.*** *Progrès Médical*, 10 décembre 1919, n° 50.

139. ***La dermo-réaction au glycocholate de soude chez les syphilitiques.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 30 décembre 1910, p. 895, avec MM. Desbouis et Durœux.

1911

140. ***Action vaso-tonique comparée des différents produits de sécrétion gastrique.*** *C. R. Société de Biologie*, 7 janvier 1911, p. 8, avec M. Esmonet.

141. ***Les nouveaux procédés de diagnostic du cancer de l'estomac.*** *Progrès Médical*, 7 janvier 1911, n° 1.

142. ***La dermo-réaction au glycocholate de soude chez les syphilitiques.*** *Progrès Médical*, 21 janvier 1911, n° 3, avec MM. Desbouis et Durœux.

143. ***Contre les traitements systématiques de l'entérite muco-membraneuse et des mucorrhées.*** *Progrès Médical*, 4 février 1911, n° 5.

144. ***Méningite saturnine aiguë précoce (forme méningitique complète).*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 24 février 1911, p. 227, avec M. Marcel Pinard.

145. ***Le diagnostic hématologique du cancer de l'estomac.*** *Leçon clinique*, mars 1911.

146. ***L'origine sanguine de certains tuberculomes du cæcum.*** *Progrès Médical*, 25 mars 1911, n° 12.

147. ***Troubles nerveux et oxalurie.*** *Progrès Médical*, 8 avril 1911, n° 14.

148. ***Les deux lithiases intestinales (Catarrhe lithogène et goutte intestinale).*** *Progrès Médical*, 22 avril 1911, n° 16, avec M. Esmonet.

149. ***La sécrétion interne de l'estomac.*** *Semaine Médicale*, 3 mai 1911, n° 18.

150. ***Cyto-diagnostic des affections de l'estomac.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 5 mai 1911, p. 563, avec M. M. Binet.

151. ***Action vaso-tonique du suc gastrique et des macérations de muqueuse de l'estomac.*** *Archives de Médecine Expérimentale*, mai 1911, p. 267-278, avec M. Ch. Esmonet.

152. ***La concentration moléculaire des aliments et le régime de la dilatation d'estomac.*** *Progrès Médical*, 3 juin 1911, n° 22.

153. ***L'oxalémie.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 21 juillet 1911, p. 154, avec M. G. Béchamp.

154. ***La ganglio-radiculite zostérienne tuberculeuse*** *Progrès Médical*, 29 juillet 1911, n° 30.

155. ***Le vertige intestinal.*** *Semaine Médicale*, 23 août 1911, n° 34.

156. ***Le repas d'épreuve à l'albumine pure.*** *Progrès Médical*, 26 août 1911, n° 34.

157. ***Les procédés actuels d'exploration de l'estomac et du duodénum.*** *Journal Médical Français*, 15 septembre 1911, n° 9, pp. 373-392.

158. ***La mort rapide dans les cancers du foie.*** *Archives des Maladies de l'appareil digestif*, septembre 1911, t. V, pp. 469-480.

159. ***Les deux syndromes pancréatiques chez les tuberculeux.*** *Progrès Médical*, 23 septembre 1911, n° 38.

160. ***Le traitement des trois grands symptômes de l'ulcère de l'estomac.*** *Progrès Médical*, 16 décembre 1911, n° 50.

1912

161. ***La concentration moléculaire des liquides gastriques et l'activité de dilution de l'estomac.*** *Archives des Maladies de l'appareil digestif*, mars 1912, pp. 121-130, avec M. Thinh.

162. *L'anémie des entéritiques. Progrès Médical*, 27 avril 1912, n° 17.

163. *La goutte de l'estomac et l'oxalémie gastrique. Journal Médical Français*, 15 juillet 1912, pp. 273-278, n° 7.

164. *Rhumatisme chronique et oxalémie. Progrès Médical*, 5 octobre 1912, n° 40.

165. *La tension artérielle pendant la digestion. Archives des Maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1912, p. 225.

166. *L'oxalémie et l'oxalurie. Monde Médical*, 1912.

167. *Les cœlialgies des tuberculeux. Monde Médical.*

1913

168. *Le réflexe oculo-cardiaque dans le diagnostic des névroses gastriques. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 25 avril 1913, p. 865, avec M. Mougeot.

169. *Le réflexe oculo-cardiaque dans le diagnostic des névroses gastriques. Progrès Médical*, 26 avril 1913, n° 17, avec M. Mougeot.

170. *Les lésions du pneumogastrique et le syndrome de l'ulcère de la petite courbure. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 30 mai 1913, p. 1119, avec M. Schulmann.

171. *Les lésions du pneumogastrique et le syndrome de l'ulcère de la petite courbure. Progrès Médical*, 7 juin 1913, n° 23, avec M. Schulmann.

172. *La bradycardie dans les affections intestinales. Progrès Médical*, 28 juin 1913, n° 26.

173. *Sur le diagnostic des douleurs tardives. Progrès Médical*, 26 juillet 1913, n° 30.

174. *Le régime sucré dans l'ulcère intolérant de l'estomac. Progrès Médical*, 4 octobre 1913, n° 40.

175. *Sialorrhée et ptyalomanie chez les gastropathes. Progrès Médical*, 27 novembre 1913, n° 47 *bis*.

176. *Absence fréquente du réflexe oculo-cardiaque dans le tabes. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 26 décembre 1913, p. 942, avec M. Mougeot.

177. *L'absence du réflexe oculo-cardiaque dans le tabes. Progrès Médical*, 27 décembre 1913, n° 52, avec M. Mougeot.

178. *Les ulcères dissimulés de l'estomac. Monde Médical*, 1913.

1914

179. *Le réflexe oculo-cardiaque dans le diagnostic et la nature des bradycardies. C. R. Société de Biologie*, 24 janvier 1914, p. 104, avec M. Mougeot.

180. *La dyspepsie tabétique. Semaine Médicale*, 4 février 1914, n° 5, avec M. Oppenheim.

181. *La dyspepsie complexe des mitraux. Progrès Médical*, 28 février 1914, n° 9.

182. *Abolition fréquente du réflexe oculo-cardiaque chez les syphilitiques. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 13 mars 1914, p. 506, avec MM. Mougeot et Vahram.

183. *Action favorable de la compression oculaire sur certaines manifestations nerveuses et en particulier sur le hoquet. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 3 avril 1914, p. 651, avec Mlle Weil.

184. *Action favorable de la compression oculaire sur certaines manifestations nerveuses et en particulier sur le hoquet. Progrès Médical*, 11 avril 1914, n° 15, avec Mlle Weil.

185. ***Recherches sur le précipité alcoolique des urines.*** *C. R. Société de Biologie*, 25 avril 1914, p. 649, avec M. Tonnet.

186. ***Un syndrome syphilitique : aortite et abolition du réflexe oculo-cardiaque.*** *Progrès Médical*, 30 mai 1914, n° 22, avec M. Mougeot.

187. ***Le passé intestinal des ulcéreux du duodénum.*** *Progrès Médical*, 6 juin 1914, n° 23.

188. ***Les petits signes gastriques de la lithiase biliaire.*** *Monde Médical*, juillet 1914.

189. ***L'heure d'apparition des ferments protéolytiques dans l'urine et leurs variations avec l'albumine ingérée.*** *C. R. Société de Biologie*, 18 juillet 1914, p. 391, avec MM. Tonnet et Vahram.

190. ***Sur une érepsine urinaire.*** *C. R. Société de Biologie*, 25 juillet 1914, p. 456, avec M. Tonnet.

191. ***Le cytodiagnostic de l'estomac.*** *Archives des Maladies de l'Appareil digestif*, 1914, t. VIII, pp. 181-210, avec M. Binet.

1915

192. ***Les injections intraveineuses de soufre colloïdal dans le rhumatisme articulaire aigu.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 16 juillet 1915, p. 643, avec M. Vahram.

193. ***Les injections intraveineuses de soufre colloïdal dans quelques rhumatismes chroniques.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 23 juillet 1915, p. 651, avec MM. Vahram et Berthomieu.

194. ***Les séquelles rectales de certaines entéro-colites de l'armée.*** *Progrès Médical*, août 1915, n° 32, avec M. Le Roy.

195. ***Septicémie tétragénique à forme typhoïde accompagnée de taches rosées, guérie par l'argent colloïdal.*** *Progrès Médical*, septembre 1915, n° 38, avec M. Bergeron.

196. ***Le réflexe oculo-cardiaque dans les grands traumatismes nerveux.*** *Progrès Médical*, novembre 1915, n° 40.

1916

197. ***La périphrénite tuberculeuse.*** *Progrès Médical*, 20 janvier 1916, n° 2.

198. ***La périphrénite tuberculeuse.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 28 janvier 1916, p. 81.

199. ***Pustule maligne des paupières à guérison rapide.*** *Progrès Médical*, 5 février 1916, n° 3, avec M. Carlotti.

200. ***L'examen histo-chimique des crachats dans les vieilles blessures du thorax.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 31 mars 1916, p. 475, avec MM. Verpy et L. Cosnier.

201. ***L'examen histo-chimique des crachats dans les vieilles blessures du thorax.*** *Progrès Médical*, 5 avril 1916, n° 7, avec MM. Verpy et Cosnier.

202. ***Existe-t-il une intoxication saturnine par les projectiles en plomb retenus dans l'organisme?*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 2 juin 1916, p. 861, avec M. Verpy.

203. ***Existe-t-il une intoxication saturnine par les projectiles en plomb retenus dans l'organisme?*** *Progrès Médical*, 5 juin 1916, n° 11, avec M. Verpy.

204. ***Syphilis et rhumatisme. La médication sulfo-hydrargyrique.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 7 juillet 1916, p. 1091, avec MM. Bergeron et Vahram.

205. ***Syphilis et rhumatismes. La médication sulfo-hydrargyrique.*** *Progrès Médical*, 20 juillet 1916, n° 14, avec MM. Bergeron et Vahram.

206. ***Utilisation de l'agar-agar pour le pansement des plaies.*** *C. R. Société de Biologie*, 22 juillet 1916, p. 660, avec MM. Barbarin et Verpy.

207. ***Le pansement à l'agar-agar.*** *Paris Médical*, septembre 1916, avec M. Barbarin.

208. ***Réaction surrénale et vaccination anti-typhique.*** *Presse Médicale*, 19 octobre 1916, n° 58, p. 465.

209. ***La répercussion glandulaire et humorale des commotions.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 20 octobre 1916, p. 1610, avec M. G. Verpy.

210. ***Les troubles vasculaires et hématiques de la commotion.*** *C. R. Société de Biologie*, 21 octobre 1916, p. 851, avec M. Verpy.

211. ***La répercussion glandulaire et humorale des commotions.*** *Progrès Médical*, 5 novembre 1916, n° 21, avec M. Verpy.

1917

212. ***L'association du soufre et du mercure dans le traitement de la syphilis.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 26 janvier 1917, p. 137, avec MM Bergeron et K. Vahram.

213. ***L'association du soufre et du mercure dans le traitement de la syphilis.*** *Progrès Médical*, 27 janvier 1917, n° 4, avec MM. Bergeron et Vahram.

214. ***Syndrome médico-cubital traumatique.*** *Progrès Médical*, 7 avril 1917, n° 14, avec M. Giraud.

215. ***L'épreuve de la glycémie adrénalinique chez les soldats suspects d'affections hépatiques.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1er juin 1917, p. 750, avec M. G. Verpy.

216. ***L'épreuve de la glycémie adrénalinique dans les maladies du foie.*** *Progrès Médical*, 23 juin 1917, n° 25, avec M. Verpy.

217. ***La dyspepsie surrénale.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 20 juillet 1917, p. 903, avec MM. Beuzart et Wagner.

218. ***La réaction myotonique du trapèze dans la tuberculose pleuro pulmonaire.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 20 juillet 1917, p. 907, avec M. Codet.

219. ***La dyspepsie surrénale.*** *Progrès Médical*, 21 juillet 1917, n° 29, avec MM. Beuzart et Wagner.

220. ***L'action de l'adrénaline sur le tractus digestif.*** *C. R. Société de Biologie*, 28 juillet 1917, p. 703, avec M. Verpy.

221. ***La réaction myotonique du trapèze dans la tuberculose pleuro-pulmonaire.*** *Progrès Médical*, 11 août 1917, n° 32, avec M. Codet.

222. ***L'asthme traumatique.*** *Progrès Médical*, 1er septembre, n° 35, avec M. Codet.

1918

223. *L'épreuve de l'adrénaline dans l'appréciation de la résistance cardiaque. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 25 janvier 1918, p. 90, avec MM. Wagner et Dubois-Roquebert.

224. *L'action de l'adrénaline sur le cœur, étudiée par la radioscopie. C. R. Société de Biologie*, 21 janvier 1918, p. 85, avec MM. Dubois et Wagner.

225. *La gastrique hyperpeptique du soldat avec sécrétion à jeun. Annales de Médecine*, 1918, n° 2, p. 97, t. V, avec M. Verpy.

226. *Action de l'adrénaline sur le cœur, étudiée par la radioscopie. Progrès Médical*, 2 février 1918, n° 5, avec MM. Dubois et Wagner.

227. *Épreuve de l'adrénaline dans l'appréciation de la résistance cardiaque. Progrès Médical*, 9 mars 1918, n° 10, avec MM. Wagner et Dubois-Roquebert.

228. *Les dépôts de cholestérine dans certaines arthropathies chroniques. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 24 mai 1918, p. 496, avec M. G. Verpy.

229. *Les injections intraveineuses d'urotropine dans quelques cas de tuberculose. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 31 mai 1918, p. 569, avec M. C. Wagner.

230. *Les injections intraveineuses d'urotropine dans quelques infections. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 31 mai 1918, p. 566, avec M. L. Grosdidier.

231. *Les dépôts de cholestérine dans certaines arthropathies chroniques. Progrès Médical*, 29 juin 1918, n° 26, avec M. Verpy.

232. *Les injections intraveineuses d'urotropine dans quelques infections. Progrès Médical*, 31 août 1918, n° 35, avec M. Grosdidier.

233. *Les injections intraveineuses d'urotropine dans quelques cas de tuberculose. Progrès Médical*, 7 septembre 1918, avec M. Wagner.

234. *Dyspepsie flatulente des basedowiens. Progrès Médical*, 12 octobre 1918, n° 41.

235. *Les injections intraveineuses d'urotropine dans les pleurésies séro-fibrineuses. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 15 novembre 1918, p. 1095, avec M. H. Grosdidier.

236. *Les injections intraveineuses d'huile camphrée dans les formes asphyxiques de la grippe. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 15 novembre 1918, p. 1070, avec M. Fumouze.

237. *A propos du traitement de la grippe; urotropine et bleu de méthylène. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 15 novembre 1918, p. 1067, avec M. Grosdidier.

238. *L'huile phosphorée camphrée dans l'asthénie grippale. Progrès Médical*, 30 novembre 1918, n° 48.

239. *A propos du traitement de la grippe : urotropine et bleu de méthylène. Progrès Médical*, 21 décembre 1915, n° 51, avec M. Grosdidier.

240. *Les injections intraveineuses d'urotropine dans les pleurésies séro-fibrineuses. Progrès Médical*, 21 décembre 1918, n° 51, avec M. Grosdidier.

1919

241. *Les états dyspeptiques d'origine commotionnelle. Archives des Maladies Appareil digestif*, 1919, pp. 25-37, n° 1, avec M. Ch. Wagner.

242. *La cœlialgie durable des dysentériques. Progrès Médical*, 8 février 1919, n° 6.

243. *Les entéronévrites. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 7 mars 1919, p. 196.

244. *La sclérose pulmonaire consécutive à l'intoxication par l'ypérite. Progrès Médical*, 8 mars 1919, n° 10.

245. *La déminéralisation des intoxiqués par gaz. Progrès Médical*, 15 mars 1919, n° 11, avec M. Verpy.

246. *Les entéronévrites. Progrès Médical*, 5 avril 1919, n° 14.

247. *Les entéronévrites cancéreuses. B. Soc. Méd. Hôp.*, 7 mars 1919 et *Progrès Médical*, 12 avril 1919, n° 15.

248. *Néoplasme du pancréas. Progrès Médical*, 19 avril 1919, n° 16.

249. *La mesure de l'activité d'un suc gastrique par son action hémolytique. Presse Médicale*, 1er mai 1919, n° 25, p. 235, avec M. Binet.

250. *Diagnostic d'un ulcéro-cancer gastrique. Progrès Médical*, 3 mai 1919, n° 18.

251. *Entéronévrites et arythmies de l'intestin. Journ. Méd. Français*, juin 1919, n° 6, pp. 241-244.

252. *Un cas d'ictère d'origine hémolytique. Progrès Médical*, 7 juin 1919, n° 23.

253. *Les injections intraveineuses d'extrait pancréatique dans les cancers de l'estomac. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 25 juillet 1919, p. 754.

254. *Les lésions rectales de la dysenterie bacillaire. Journ. Méd. Français*, août 1919, n° 8, pp. 339-343.

255. *Les injections intraveineuses d'extrait pancréatique dans les cancers de l'estomac. Progrès Médical*, 5 août 1919, n° 35.

256. *La pylorite. Progrès Médical*, 27 septembre 1919, n° 39.

257. *Les spoliations intestinales des dysentériques. Archives des Maladies de l'Appareil digestif*, 1919, t. X, pp. 153-162, avec M. G. Verpy.

258. *Le sarcome de l'estomac. Progrès Médical*, 15 novembre 1919, n° 46.

259. *Sur certaines réactions intestinales du paludisme. Monde Médical*, 1919.

1920

260. *L'ulcus de la petite courbure. Progrès Médical*, 17 janvier 1920, n° 3.

261. *Les réactions leucocytaires. Progrès Médical*, 25 janvier 1920, n° 4.

262. *La crise des maladies infectieuses. Progrès Médical*, 7 février 1920, n° 6.

263. *Les aliments. Progrès Médical*, 28 février 1920, n° 9.

264. *Les dyspepsies chroniques des gazés. Progrès Médical*, 13 mars 1920, n° 11.

265. *Les poisons alimentaires. Progrès Médical*, 27 mars 1920, n° 13.

266. *L'équilibre azoté du sang du cancéreux. Progrès Médical*, 10 avril 1920, n° 15, avec MM. Thiaj et Tonnet.

267. *L'insuffisance hépatique. Progrès Médical*, 8 mai 1920, n° 19.

268. *Harmonies, synergies et répercussions digestives. Progrès Médical*, 29 mai 1920, n° 22.

269. *La goutte oxalique. La Médecine*, mai 1920.

270. *Le dosage du ferment protéolytique dans le suc des tumeurs et le sérum des cancéreux. C. R. Société de Biologie*, 3 juillet 1920, p. 995, avec MM. Faroy et Tonnet.

271. *L'accroissement paradoxal des albumines du sérum de certains cancéreux. C. R. Société de Biologie*, 10 juillet 1920, p. 1032, avec M. Tonnet.

272. *La parenté des albumines des tumeurs et du sérum des cancéreux prouvée par l'anaphylaxie. C. R. Société de Biologie*, 17 juillet 1920, p. 1086, avec MM. Forestier et Tonnet.

273. *Le dosage du ferment protéolytique dans le suc des tumeurs et le sérum des cancéreux, Progrès Médical*, 24 juillet 1920, n° 30, avec MM. Faroy et Tonnet.

274. *La prédominance de la globuline dans le sérum des cancéreux. C. R. Société de Biologie*, 24 juillet 1920, p. 1139, avec M. Tonnet.

275. *La guérison de l'oxyurose par le carbonate de bismuth. Progrès Médical*, 31 juillet 1920, n° 31.

276. *L'accroissement paradoxal des albumines du sérum de certains cancéreux. Progrès Médical*, 7 août 1920, n° 32, avec M. Tonnet.

277. *La parenté des albumines des tumeurs et du sérum des cancéreux prouvée par l'anaphylaxie. Progrès Médical*, 14 août 1920, n° 33, avec MM. Forestier et Tonnet.

278. *L'estomac des biliaires. Journ. Médical Français*, août 1920, n° 8, pp. 327-335, avec M. Forestier.

279. *Les liquides gastriques à jeun. Journ. Médical Français*, août 1920, n° 8, pp. 336-345, avec M. G. Faroy.

280. *Trois procédés simples d'examen d'une gastropathie : le tube B. V, l'hémolyse, la cytologie. Journ. Médical Français*, août 1920, n° 8, pp. 311-316, avec M. E. Binet.

281. *Les modalités de la constipation dans l'ulcère de l'estomac. Journ. Médical Français*, août 1920, n° 8, pp. 322-326.

282. *La cachexie du cancer de l'estomac. Journ. Méd. Français*, août 1920, n° 8, pp. 317-322.

283. *La prédominance des globulines dans le sérum des cancéreux. Progrès Médical*, 11 septembre 1920, n° 37, avec M. Tonnet.

284. *L'imperméabilité rénale. Progrès Médical*, 2 octobre 1920, n° 40.

285. *La périphrénite tuberculeuse. Journ. Médical Français*, octobre 1920, n° 10, pp. 431-432, avec M. H. Paillard.

286. *Le régime des gastropathes. Progrès Médical*, 11 décembre 1920, n° 50.

1921

287. *Les maladies précipitantes et les concrétions. Progrès Médical*, 15 janvier 1921, n° 3.

288. *Un cas de hoquet épidémique compliqué d'otite aiguë. Progrès Médical*, 19 février 1921, n° 8, avec M. Forestier.

289. *Un cas de hoquet épidémique compliqué d'otite moyenne aiguë. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 février 1921, p. 221, avec M. J. Forestier.

290. *Ependymite suppurée du mésocéphale simulant l'encéphalite épidémique. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 février 1921, p. 225, avec M. G. Forestier.

291. *Lésion syphilitique en foyer du noyau caudé. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 février 1921, p. 227, avec M. J. Forestier.

292. ***Le diffusion dans le pneumogastrique de certains poisons introduits dans l'estomac.*** *C. R. Société de Biologie*, 19 février 1921, p. 546, avec MM. Forestier et Tonnet.

293. ***Présence de pepsine dans le tronc du pneumogastrique gauche.*** *C. R. Société de Biologie*, 5 mars 1921, p. 455, avec MM. Forestier et Tonnet.

294. ***Ependymite suppurée du mésocéphale simulant l'encéphalite épidémique.*** *Progrès Médical*, 12 mars 1921, n° 11, avec M. Forestier.

295. ***Lésion syphilitique en foyer du noyau caudé.*** *Progrès Médical*, 19 mars 1921, n° 12, avec M. Forestier.

296. ***La diffusion dans le pneumogastrique de certains poisons introduits dans l'estomac.*** *Progrès Médical*, 30 avril 1921, n° 18, avec MM. Forestier et Tonnet.

297. ***Les lésions nerveuses du pneumogastrique et le cardiospasme récurrent dans le cancer de l'estomac.*** *Archives des Maladies de l'Appareil digestif*, 1921, t. XI, n° 5, pp. 307-312, avec M. Forestier.

298. ***Les modifications chimiques du nerf vague pendant la digestion.*** *C. R. Société de Biologie*, 7 mai 1921, p. 819, avec MM. Debray et Tonnet.

299. ***Présence de pepsine dans le tronc du pneumogastrique gauche.*** *Progrès Médical*, 9 mai 1921, n° 19, avec MM. Forestier et Tonnet.

300. ***La teinture d'ail dans un cas de gangrène pulmonaire.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 13 mai 1921, p. 667, avec MM. Forestier et Hurrier.

301. ***Les modifications chimiques du nerf vague pendant la digestion.*** *Progrès Médical*, 21 mai 1921, n° 21, avec MM. Debray et Tonnet.

302. ***L'anémie du cancer de l'estomac.*** *Progrès Médical*, 25 mai 1921, n° 21 *bis*, avec MM. Faroy et Debray.

303. ***Présence d'un ferment peptique dans le liquide céphalo rachidien.*** *C. R. Société de Biologie*, 28 mai 1921, p. 968, et *Progrès Médical*, 2 juillet, n° 27, avec MM. Debray et Tonnet.

304. ***Le sympathique et le tube digestif.*** *Journ. Méd. Français*, juin 1921, n° 6, pp. 236-242.

305. ***La teinture d'ail dans un cas de gangrène pulmonaire.*** *Progrès Médical*, 11 juin 1921, avec MM. Forestier et Hurrier.

306. ***L'action hypotensive de la teinture d'ail.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 8 juillet 1921, p. 1032, avec M. Debray.

307. ***L'action de la radiothérapie sur le passage dans le sérum des albumines des tumeurs.*** *C. R. Société de Biologie*, 9 juillet 1921, p. 279, avec MM. Debray et Tonnet.

308. ***La propagation au bulbe de certains toxiques et ferments de l'estomac.*** *C. R. Société de Biologie*, 16 juillet 1921, p. 348, avec MM. Debray et Forestier.

309. ***Recherches expérimentales sur l'hypotension par les produits aliacés.*** *C. R. Société de Biologie*, juillet 1921, p. 160, avec MM. Debray et Chailley-Bert.

310. ***Les répercussions nerveuses des dyspepsies et le rôle du pneumogastrique.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 22 juillet 1921, p. 1164, avec MM. Debray et Forestier.

311. ***Le rapport lipocholestérique du sérum des cancéreux.*** *C. R. Société de Biologie*, 23 juillet 1921, p. 423, avec MM. Debray et Forestier.

312. ***Comment il faut donner la pepsine.*** *Progrès Médical*, 23 juillet 1923, n° 30, avec M. Baumann.

515. *La propagation au bulbe de certains poisons de l'estomac. Progrès Médical*, 6 août 1921, n° 32, avec MM. Debray et Forestier.

514. *L'action hypotensive de la teinture d'ail. Progrès Médical*, 20 août 1921, n° 34, avec M. Debray.

515. *Les répercussions nerveuses des dyspepsies et le rôle du pneumogastrique. Progrès Médical*, 27 août, n° 35, avec MM. Debray et Forestier.

516. *Le rapport lipocholestérinique du sérum des cancéreux. Progrès Médical*, 10 septembre 1921, n° 37, avec MM. Debray et Tonnet.

517. *Les crises douloureuses du cancer de l'œsophage. Progrès Médical*, 24 décembre 1921, n° 52.

518. *La gastrite phlegmoneuse. Monde Médical*, 1er décembre 1921.

1922

519. *La tension vésiculaire douloureuse en dehors de la lithiase biliaire. Progrès Médical*, 11 février 1922, n° 6, avec M. Debray.

520. *Variations physiologiques de la pepsinémie. C. R. Société de Biologie*, 18 février 1922, p. 344, avec M. Debray.

521. *L'action de l'autosérothérapie sur les albumines et les lipoïdes du sérum cancéreux. C. R. Société de Biologie*, 18 février 1922, p. 345, avec MM. Debray et Tonnet.

522. *L'accroissement de l'activité peptique du sérum dans l'imperméabilité rénale. C. R. Société de Biologie*, 25 février 1922, p. 419, avec M. Debray.

523. *A propos de l'ulcus de la petite courbure. Monde Médical*, 1er mars 1922.

524. *L'action de l'autosérothérapie sur les albumines et les lipoïdes du sérum cancéreux.* 11 mars 1922, n° 10, avec MM. Debray et Tonnet.

525. *Variations physiologiques de la pepsinémie. Progrès Médical*, 18 mars 1922, n° 11, avec M. Debray.

526. *L'accroissement de l'activité peptique du sérum dans l'imperméabilité rénale. Progrès Médical*, 18 mars 1922, n° 11, avec M. Debray.

527. *La tuberculose iléo-cæcale. Progrès Médical*, 25 mars 1922.

528. *La dissociation de la sécrétion acido-peptique dans certaines affections gastriques. C. R. Société de Biologie*, 1er avril 1922, p. 730, et *Progrès Médical*, 3 juin, avec M. Baumann.

529. *Les variations de la pepsinémie dans les affections de l'estomac. C. R. Société de Biologie*, 1er avril 1922, p. 731, avec MM. Baumann et Debray.

530. *A propos de l'albuminose du sérum des cancéreux. Presse Médicale*, 15 avril 1922, n° 30, p. 321.

531. *A propos de la pepsine gastrique. Progrès Médical*, 22 avril 1922, n° 16, avec M. Baumann.

532. *Les variations de la pepsinémie dans les affections de l'estomac. Progrès Médical*, 22 avril 1922, n° 16, avec MM. Baumann et Debray.

533. *L'hyperalbuminose paradoxale du sang des cancéreux. Presse Médicale*, 27 avril 1922, n° 34, p. 333, avec MM. Forestier et Tonnet.

534. *De l'action de la pepsine sur la motricité du gros intestin. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 5 mai 1922, p. 726, avec M. Baumann.

535. ***Sur l'action cardio-vasculaire de la pepsine.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 5 mai 1922, p. 721, avec M. Mougeol.

536. ***Action comparée de quelques purgatifs sur la cholestérinémie.*** *C. R. Société de Biologie*, 6 mai 1922, p. 905, avec M. Binet.

537. ***La pepsine urinaire.*** *Progrès Médical*, 6 mai 1922, n° 18, avec M. Baumann.

538. ***Sur l'action vasculaire et tonicardiaque de l'ail.*** *Presse Médicale*, 3 juin 1922, n° 44, p. 473, avec MM. Debray et F. Pouillard.

539. ***L'intoxication digestive et le déterminisme de certaines crises gastriques du tabes.*** *Progrès Médical*, 10 juin 1922, n° 23, avec M. Marchal.

540. ***Sécrétion peptique et pepsinurie.*** *Presse Médicale*, 21 juin 1922, n° 49, p. 529, avec M. Baumann.

541. ***L'action décholestérinisante du sulfate de soude.*** *Progrès Médical*, 1er juillet 1922, avec M. Binet.

542. ***Un cas de pneumonie authentique, avec présence de bacille paratyphique B dans le sang.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 7 juillet 1922, p. 1053, avec M. Marchal.

543. ***Examen cytologique des liquides de digestion gastrique.*** *C. R. Société de Biologie*, 22 juillet 1922, p. 640, avec M. Marchal.

544. ***Dyspepsie et érythrémie.*** *Presse Médicale*, 22 juillet 1922, n° 58, p. 628, avec M. Marchal.

545. ***Un cas d'imperméabilité congénitale de l'isthme aortique compliqué d'endocardite maligne.*** *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 28 juillet 1922, p. 1190, avec M. Marchal.

546. ***Examen cytologique des liquides de digestion gastrique.*** *Progrès Médical*, 12 août 1922, avec M. Marchal.

547. ***Le fonctionnement de la muqueuse gastrique dans le cancer de l'estomac.*** *Progrès Médical*, 11 novembre 1922, n° 45, avec M. Marchal.

548. ***Le rôle de la leucogenèse intra-gastrique dans la digestion des albumines.*** *C. R. Société de Biologie*, 18 novembre 1922, p. 1083, avec M. Marchal.

549. ***La constance de la leucogenèse intragastrique après ingestion de bouillon.*** *C. R. Société de Biologie*, 18 novembre 1922, p. 1084, avec M. Marchal.

550. ***La leucogenèse gastrique après ingestion d'amidon.*** *C. R. Société de Biologie*, 2 décembre 1922, p. 1172, avec M. Marchal.

551. ***Comment s'exerce le pouvoir amylolytique des leucocytes que la leucopédèse fait affluer dans l'estomac.*** *C. R. Société de Biologie*, 15 décembre 1922, p. 1262, avec M. Marchal.

552. ***Action de certaines substances irritantes sur la leucopédèse gastrique.*** *C. R. Société de Biologie*, 23 décembre 1922, p. 1330, avec M. Marchal.

553. ***A propos de la syphilis gastrique.*** *Journal Médical Français*, décembre 1922, n° 12, pp. 501-512, avec M. L. Bory.

1923

354. ***Le diagnostic topographique des ulcères de l'estomac.*** *Journ. Méd. Franç.*, n° 1, janvier 1923, pp. 13-21, avec M. Marchal.

355. ***La constance de la leucogenèse intragastrique après ingestion de bouillon.*** *Progrès Médical*, 13 janvier 1923, n° 2, avec M. Marchal.

356. ***L'action de quelques ferments digestifs sur la leucopédèse gastrique.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 20 janvier 1923, p. 77, avec M. Marchal.

357. ***Leucogenèse gastrique et huile.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 27 janvier 1923, p. 175, avec M. Marchal.

358. ***Sur quelques variations chimiques du sang après radiothérapie des tumeurs.*** *Bulletin du cancer*, 16e année, t. XII, n° 2, février 1923, pp. 105-110, avec M. J. Tonnet.

359. ***Recherches cyto-chimiques sur une pleurésie cancéreuse asséchée par la radiothérapie.*** *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 février 1923, p. 166, avec MM. Joly et Tonnet.

360. ***Le rôle de la leucopédèse intragastrique dans la digestion des albumines.*** *Progrès Médical*, 3 février 1923, n° 5, avec M. Marchal.

361. ***La leucopédèse gastrique après ingestion d'amidon.*** *Progrès Médical*, 10 février 1923, n° 6, avec M. Marchal.

362. ***Comment s'exerce le pouvoir amylolytique des leucocytes que la leucopédèse fait affluer dans l'estomac.*** *Progrès Médical*, 24 février 1923, n° 8, avec M. Marchal.

363. ***Leucopédèse gastrique et cristalloïdes.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 10 mars 1923, p. 598, avec M. Marchal.

364. ***Les jours de jeûne au cours du traitement des angiocholécystites chroniques.*** *Progrès Médical*, 17 mars 1923, n° 11, avec M. Binet.

365. ***Action de certaines substances irritantes sur la leucopédèse gastrique.*** *Progrès Médical*, 24 mars 1923, n° 12, avec M. Marchal.

366. ***Le leucopédèse gastrique.*** *Annales de Médecine*, 1923, n° 4, t. XIV, p. 257, avec M. Marchal.

367. ***Leucopédèse gastrique et huile.*** *Progrès Médical*, 7 avril 1923, n° 14, avec M. Marchal.

368. ***L'action de quelques ferments digestifs sur la leucopédèse gastrique.*** *Progrès Médical*, 14 avril 1923, n° 15, avec M. Marchal.

369. ***Leucopédèse gastrique et cristalloïdes.*** *Progrès Médical*, 21 avril 1923, n° 16, avec M. Marchal.

370. ***L'action des amers sur la leucopédèse gastrique.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 28 avril 1923, p. 1058, avec M. Marchal.

371. ***Disparition et digestion des leucocytes après la leucopédèse gastrique.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 12 mai 1923, p. 1198, avec M. Marchal.

372. ***L'adjonction de la formine à l'antipyrine dans le traitement du diabète.*** *Progrès Médical*, 12 mai 1923, n° 19.

373. ***L'action des amers sur la leucopédèse gastrique.*** *Progrès Médical*, 16 juin 1923, n° 24, avec M. Marchal.

374. ***Disparition et digestion des leucocytes après la leucopédèse gastrique.*** *Progrès Médical*, 14 juillet 1923, n° 28, avec M. Marchal.

375. ***Action hypoleucopédétique et hyposécrétante de l'ésérine.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 19 juillet 1923, p. 544, avec M. Marchal.

376. ***Insuffisance de la leucopédèse gastrique dans les intoxications protéiques.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 21 juillet 1923, p. 510, avec M. Marchal.

377. ***Erythrodermie arsenicale à prédominance unilatérale. Rôle dans cette localisation d'un syndrome pallidal gauche, et des troubles sympathiques associés.*** *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 juillet 1923, p. 1213, avec M. Turpin.

378. ***Volumineux hématomes du grand droit et du psoas, complication ultime d'une hépatite chronique hypertrophique. Ictère hématogène secondaire et sidérose viscérale.*** *Bull. Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 27 juillet 1923, p. 1205, avec M. Turpin.

379. ***Érythrose faciale à caractères paroxystique et fluxionnaire au cours d'une sclérose hroncho-médiastine.*** *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 juillet 1923, p. 1524, avec M. Turpin.

380. ***L'épreuve de la leucopédèse gastrique dans les intoxications alimentaires d'origine protéique.*** *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 juillet 1923, p. 1219, avec M. Marchal.

381. ***L'appréciation radiologique de l'activité sécrétoire de l'estomac par le temps de rupture des capsules opaques.*** *Progrès Médical*, 28 juillet 1923, n° 30, avec MM. Forestier et Le Forestier.

382. ***Hématomes musculaires et insuffisance hépatique.*** *Monde Médical*, août 1923, avec M. Turpin.

383. ***L'appréciation radiologique de l'activité sécrétoire de l'estomac par le temps de rupture des capsulas opaques.*** *Soc. de Gastro-Entérologie de Paris*, 2 juillet 1923, p. 811, t. XIII, avec MM. Forestier et Le Forestier.

384. ***Les gastronévrites.*** *Progrès Médical*, 5 décembre 1923, n° 49, avec M. Turpin.

1924

385. ***La cure hépatique de décholestérinisation.*** *Progrès Médical*, 19 janvier 1924, n° 3.

386. ***La diététique et l'opothérapie gastrique de Jean Senebier.*** Supplément du *Progrès Médical*, 1924, n° 2.

387. ***Présence de chloroforme dans les estomacs sténosés.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 9 février 1924, p. 331, avec MM. Turpin et Tonnet.

388. ***Présence de chloroforme dans les estomacs sténosés.*** *Progrès Médical*, 23 février 1924, n° 8, avec MM. Turpin et Tonnet.

389. ***L'action leucopédétique et hypo-sécrétoire de l'atropine sur l'estomac.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1er mars 1924, p. 560, avec M. Marchal.

390. ***Action empêchante ou retardante de l'épanchement sur la glycosurie provoquée dans les cirrhoses avec ascite.*** *Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp.*, 21 mars 1924, p. 375, avec M. Turpin.

391. ***Les Galénistes et la digestion gastrique.*** Supplément du *Progrès Médical*, 1924, n° 3.

392. ***Le horate de soude en thérapeutique gastrique.*** *Presse Médicale*, 2 avril 1924, n° 27, p. 289, avec M. Turpin.

393. ***Sur quelques représentstions médicales de l'ert grec.*** Supplément du *Progrès Médical*, 1920, n° 4, avec M. Vsllois.

394. ***Le rôle du tissu conjonctivo-vsculaire dans les générslisations cutsnées du csncer de l'estomac.*** *Arch. de Méd. app. digestif*, avril 1924, t. XIV, n° 4, pp. 299-309, svec M. Turpin.

395. ***Histoire de le sécrétion gastrique.*** Supplément du *Progrès Médical*, n° 5, 1924.

396. ***Les varietions du double souffle crural dens les deux types d'insuffisance sortique.*** *Monde Médical*, mai 1924 avec M. Mougeot.

397. ***L'action empêchente ou retardante de l'escite sur ls glycoeurie provoquée dans les cirrhoses.*** *Progrès Médical*, 3 mai 1924, n° 18, avec M. Turpin.

398. ***L'action leucopédétique et hyposécrétoire de l'stropine sur l'estomsc.*** *Progrès Médical*, 17 mai 1924, n° 20, avec M. Marchal.

399. ***Comment on reconnaît l'oxslémie.*** *Journ. Méd. Hôp.*, juin 1924, n° 6, pp. 207-212, avec M. Tonnet.

400. ***Insuffisance hépetique.*** *Monde Médical*, juin 1924, avec M. Marchal.

401. ***Influence d'une lymphopoïèse artificiellement provoquée sur l'évolution du sarcome expérimentel du rat blanc.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 21 juin 1924, p. 164, avec M. Turpin.

402. ***Les indicatione des cures hydrominéreles dans les ulcus de l'estomac.*** *Progrès Médical*, 12 juillet 1924, n° 28, avec M. Binet.

403. ***Leucopédèse gestrique et intoxicetion alimentaire.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 19 juillet 1924, p. 547, avec M. Marchal.

404. ***Action leucopédétique de la section des nerfs vagues.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, 19 juillet 1924, p. 546, avec M. Marchal.

405. ***Influence d'une lymphopoïèse artificiellement provoquée sur l'évolution du sarcome expérimentel du rat blanc.*** *Progrès Medical*, 9 août 1924, n° 32, avec M. Turpin.

406. ***L'ection hypoleucopédétique et hypersécrétente de l'ésérine.*** *Progrès Médical*, 16 août 1924, n° 33, avec M. Marchal.

407. ***Action leucopédétique de le section des nerfs vagues.*** *Progrès Medical*, 23 août 1924, n° 34, avec M. Marchal.

408. ***Leucopédèse gastrique et intoxication elimentaire.*** *Progrès Médical*, 23 août 1924, n° 34, avec M. Marchal.

409. ***Sténose médiogastrique syphilitique guérie en deux mois psr le traitement spécifique.*** *Progrès Médical*, 6 septembre 1924, n° 36 avec M. Turpin.

410. ***Lymphocyte et cancer.*** *Annales de Médecine*, septembre 1924, t. XVI, n° 3, pp. 237-243, avec M. Turpin.

411. ***Les éperons et niches de la petite courbure.*** *Progrès Médical*, 15 octobre 1924, n° 42, avec M. Turpin.

412. ***Les modifications humorales des cancéreux.*** *Paris Médical*, octobre 1924, avec MM. Forestier et Tonnet.

413. ***Abd sll. Hatif.*** Supplément du *Progrès Médical*, 1924, n° 11.

414. ***Trituration, fermentation et putréfection gastriques su XVIIe siècle.*** Supplément du *Progrès Médical*, 1924, n° 11.

1925

415. ***Les travaux récents sur l'appareil digestif.*** *Monde Médical*, janvier 1925, avec M. Binet.

416. ***Influence de la castration testiculaire sur le développement des greffes épithéliales de la souris.*** *Bulletin de la Société française pour l'étude du cancer*, février 1925, avec M. Turpin.

417. ***La transformation dans les tissus de certains animaux de l'oxalate en carbonate de chaux.*** *C. R. de la Soc. de Biol.*, avril 1925, avec MM. Schulmann et Tonnet.

418. ***L'action du sucre dans l'estomac.*** *Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 14 mai 1925, avec M. Marchal.

419. ***Le borate de soude et le corps thyroïde.*** *Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 14 mai 1925, avec M. Ollivier.

420. ***Le rapport calcium-potassium au cours de l'évolution des greffes de tumeurs épithéliales chez la souris castrée et non castrée.*** *Bulletin de la Société française pour l'étude du cancer*, 15 juin 1925, avec M. Turpin.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
TITRES	V
INTRODUCTION	1
Pathologie générale et expérimentale	9
LE MÉCANISME RÉGULATEUR DE LA COMPOSITION DU SANG	9
Les spoliations expérimentales du sang	10
Injections de solutions diverses	14
Les rétentions expérimentales	16
L'imperméabilité rénale chez l'animal	16
Imperméabilité rénale renforcée	21
Conclusion	27
La rétention chez l'homme	28
L'œdème	28
Les phénomènes critiques et les crises hématiques	31
ÉTUDES BIOLOGIQUES SUR LES CANCERS	34
Les albumines	34
Les lipoïdes	37
Les variations radiothérapiques	38
Cachexie et anémie cancéreuse	39
Les réactions cytologiques contre les cancers	40
Testicule et cancer	43
SUR LA GLYCOGÉNIE ET L'ADIPOGÉNIE ANIMALES	48
Glycogénie	48
La glycogenèse chez les parasites	48
Glycogène du placenta et des tissus de l'embryon	51
Glycogène des testicules	52
Adipogénie	55
La graisse du testicule normal et pathologique	56
La sécrétion graisseuse de l'hypophyse	57
La sécrétion graisseuse des plexus choroïdes	58
ÉTUDE ANATOMIQUE ET EXPÉRIMENTALE DES CAPSULES SURRÉNALES	60
Les lésions expérimentales	60
Réalisation expérimentale de l'insuffisance capsulaire	64
L'adrénaline	67
Action sur le tube digestif	69
L'athérome adrénalinique	70
Le processus histologique de l'athérome expérimental	72
Surcalcification expérimentale et athérome accéléré	73
Épreuves physiologiques	75

Pages.

Diffusion des ferments digestifs dans l'organisme 78

Résorption des ferments pancréatiques 78
Origine de l'amylase sanguine 80
Ligature de l'iléon 80
Ligature du canal de Wirsung 80
Les extraits et les ferments gastriques 83
Action des extraits gastriques 83
L'hypotensine urinaire 84
La tension artérielle pendant la digestion 86

Étude anatomique et expérimentale des répercussions nerveuses de la digestion 88

Les névrites digestives 88
Production de dérivés volatils dans l'estomac 88
La diffusion dans les nerfs vagues des poisons de l'estomac 89
Gastronévrites 90
Les entéro-névrites 91
Réactions satellites 94
Le réflexe oculo-cardiaque 95

L'oxalémie 99

Oxalémie expérimentale 99
Origine, élimination, transformation de l'acide oxalique dans les tissus 100
Oxalémie humaine 103

Études biologiques sur la calcémie 107

Élimination de la chaux intestinale dans les maladies de l'intestin 107

La leucopédèse gastrique 112

Leucopédèse physiologique 112
Influence du nerf vague et de sa section 116
L'action fermentaire et kinasique des leucocytes 118
Leucopédèse pathologique 120
Leucopédèse et ulcère de l'estomac 120
Leucopédèse et intoxication digestives 121

Les procédés d'exploration 125

Exploration de l'estomac 125
Cyto-diagnostic 131
Exploration du foie 133
Exploration des tissus 135
Exploration du rein 136
Cytologie du sang et des exsudats 140

Pathologie spéciale 149

Appareil digestif 149

Œsophage 149

Estomac 149

Les ulcères de l'estomac 151
Les gastrites 156
Le cancer gastrique 159

Pages.

INTESTIN 162

LE FOIE 168

PANCRÉAS 171

LES TROUBLES DIGESTIFS D'ORIGINE HUMORALE 175

LES CŒLIALGIES 176

MALADIES DIVERSES 180

Maladies du cœur et des vaisseaux 180
Maladies du poumon 182
Maladies infectieuses et bactériologie 184
Mycose hypodermique généralisée 186
Système nerveux 189

Études thérapeutiques 195

La pepsine 195
Le borate de soude 196
Étude de quelques purgatifs 196
Le bismuth et les vers intestinaux 197
L'urotropine 197
L'ail 198
Soufre colloïdal 199
Le sucre 200
Régime et physiothérapie 204

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 205